

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA VİSİNİN LİKE PROTEİN-1
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Neslihan ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK**

**ELAZIĞ
2023**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK

KHD Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez çalışma sürecim boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, her aşamada büyük sabır gösteren, her konuda desteğini hissettiğim, bizlere akademik bir düzen ve iyi bir çalışma ortamı sağlayan, tecrübeleriyle yolumuza ışık tutan ve bu çalışmanın her harfinde büyük emeği olan, merhamet ve adaletin birleşiminin kusursuz timsali olan, çok değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK'a

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik bilgisini esirgemeyen ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, cerrahinin temel ilkelerini bizlere öğreten, her konuda bizlere destek olan Usta-çırak eğitimimde, her zaman sabırla ustalıklarını gösteren ve üzerimde emeği olan bütün değerli hocalarım; Prof. Dr. S. Burçin KAVAK, Prof. Dr. Remzi ATILGAN, Prof. Dr. Alparslan AKYOL, Doç. Dr. Şehmus PALA, Doç. Dr. Şeyda YAVUZKIR, Dr. Öğretim Üyesi Melike ASLAN'a

Asistanlığımın her aşamasında yanımda olan, yapamadığımda yapan, yetişemediğimde yetişen, bu sürecin bana kattığı en güzel kişilerden olan kıdemlim Dr. Bünyamin ÇİM'e

Uzmanlık eğitimimde geldiğim noktada büyük emekleri olan sayın kıdemlilerime, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarım ve kliniğimizin kıymetli hemşire, sekreter ve personel ekibine,

Meslek hayatımdaki ve asistanlığımdaki ilk günlerimden bu günlerime dek maddi ve manevi çok fazla emeği olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, daima yanımda olarak bana yol gösteren, hakkını ödeyemeyeceğim, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Fatih Ahmet ASLAN'a ve canım kızım Beril Merve ASLAN'a

Bugünlere gelmemi sağlayan, hakkı ve adaleti bana her anlamda öğreten babam İbrahim TUNÇ'a, beni yetiştirirken tüm fedakârlıkları gösteren, koşulsuz sevgiyi, sabrı ve merhameti öğreten ve şefkat duygularını sonuna kadar gösteren biricik annem Naide TUNÇ'a, eğitim ve öğretim hayatım boyunca her aşamada destek olup bugünlere gelmeme öncü olan ablam Müslün Sara TUNÇ'a, her zaman varlıklarıyla mutlu olduğum ablalarım ve abimlerime, olduğum kişi olmamı sağlayan canım aileme

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neslihan ASLAN

ÖZET

Gebeliğin en karışık komplikasyonlarından biri olan preeklampsi, plasentanın neden olduğu ve sadece doğumla tedavi edilen gebeliğe özgü bir bozukluk olarak kabul edilir. Bununla birlikte preeklampsi, çeşitli klinik tabloları olan multisistemik bir hastalıktır ve bu durum hipertansiyon ve proteinüri yokluğunda bile mevcut olabilir. Preeklampsinin dünya çapındaki gebeliklerin %2-8'ini komplike hale getirdiği tahmin edilmektedir. Türkiye de ise sıklığı farklı kaynaklara göre değişmekle beraber; Dünya Sağlık Örgütü'nün de dahil olduğu bu sistematik derlemede preeklampsinin insidansı %15,6 iken eklampsi indisansı %1,2 olarak tespit edilmiştir. Genel olarak, doğrudan maternal ölümlerin %10 ila %15'i preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir. Maternal mortalitenin yüksek olduğu yerlerde, ölümler çoğunlukla preeklampside daha ziyade eklampsiye atfedilebilir. Preeklampsi, gebelik yaşına kadar küçük doğan infantların %12'sine kadar ve erken doğanların beşte biri için bir öncüdür. Preeklampsiyi takiben perinatal mortalite yüksektir ve eklampsiyi takiben daha da yüksektir. Hastalığın başlangıcı ve klinik seyri tahmin edilemez. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavisinde güçlü araçlara ihtiyaç vardır.

Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesi olan visinin like protein-1 (vilip-1), hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasındaki hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. VILIP-1 191 amnioasitten oluşan düşük molekül ağırlıklı (yaklaşık 22 kDa) bir stoplazmik proteindir. Bu protein nöronlarda kalsiyuma bağımlı sinyal iletimi üzerinde etki gösterir. Vilip-1'in insanda ve ratlarda birçok periferik dokuda da sentezlendiği bulunmuştur. Vilip-1'in sadece santral sinir sisteminde değil diğer periferik dokularda da bir takım rollere sahip olduğu bilinmektedir. Vilip-1, adenilat siklaz ve guanilat siklaz ile etkileşerek hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenler. Siklik nükleotidlerden cAMP ise hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre göçünde etkilidir. Bu proteinlerin hipertansiyon, diyabetik nefropati, amyotrofik lateral skleroz, inme, alzheimer hastalığı ve şizofreniye kadar değişebilen bir dizi hastalığın patofizyolojik fonksiyonunda rolü olduğu belirtilmiştir. Bu patofizyolojik rollerden bazılarının moleküler ve hücresel mekanizmalarına yeni yeni açıklık getirilmeye başlanmıştır.

Nöronal kalsiyum (Ca^{+2}) sensör proteinleri (NCSP) ailesinin bir üyesi olan VSNL'ler aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar

yoluyla VSNL'lerin fizyolojik ve patolojik şartlar altında hücrelerde meydana gelen hücre ölümü, migrasyon, diferansiyasyon üzerinde etkili olduğu saptanmış ve ayrıca trofoblastik aktivite süreçlerine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir. Özellikle vurgulamak gerekir ki NCS proteinlerinin, daha öncelerinde öyle zannedilse de sinir sistemine has bir gen ailesi olmadığı tespit edilmiştir. Diğer organların çoğunda ekspresyonu gözlenmiştir. Periferik dokularda VILIP-1 dizileri çeşitli dokularda ortaya çıkmıştır. Prostat, böbrek, akciğer, pankreas, karaciğer, overler, testis, plasenta, kalp, adrenal bez, mide ve kolon gibi dokularda da mevcut olarak gösterilmiştir. VILIP-3'ün de; böbrek, dalak ve testislerde ve hematopoetik sistem ile bağışsak hücrelerinde varlığı tespit edilmiştir.

Nöroblastomada VILIP-1'in aşırı ifadesinin anoikis inhibitörü olan trkB'nin ekspresyonunu upregüle; intracellüler adezyon molekülü 1'in (ICAM-1), ana histouyumluluk kompleksi sınıf 1 (MHC-1) ve hücre adezyon molekülleri CD44 ve CD44v6'nın ekspresyonunu down regüle ettiği gösterilmiştir. Böylelikle, VILIP-1'in hücre göçünü düzenlediği ve dolayısıyla başta trofoblastik ve vasküler hücreler olmak üzere hücrelerinin invazyon özelliklerini etkilediği gösterilmiştir. Bu şekilde hücre istilasını ve metastazını arttırmaktadır.

Bu çalışmada şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi tanısı alan gebeler ve normotansif sağlıklı gebelerde visinin like protein 1 düzeylerinin ölçülmesi ve parametrenin düzeyleri ile bu hastalıklar arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya Nisan 2022- Kasım 2022 tarihleri arasında Elazığ Fırat Üniversitesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 90 gebe dahil edildi. Çalışmaya Hastane Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Gebeler sağlıklı gebeler (Grup 1, n = 30), preeklampsili gebeler (Grup 2, n = 30) ve ağır preeklampsili gebeler (Grup 3, n = 30) olarak ayrıldı. Olguların obstetrik ve sosyodemografik özellikleri kayıt edildi. Olgulardan rutin laboratuvar parametrelerini ve Visinin like protein-1 düzeylerini değerlendirmek için kan örnekleri alındı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD (ortalama $\pm$ standartsapma) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımını test etmek için KolmogorovSmirnov testi, grup varyanslarının homojenliğini test etmek için Levene testi ve gruplar arasındaki farkların anlamlılığını

belirlemek için Kruskal-Wallis varyans analizi yapıldı. Anlamlı olarak farklı bulunan değerler için ($p < 0,05$) gruplar Mann-Whitney U (MWU) testi kullanılarak ikili olarak karşılaştırıldı. Anlamlılık artışını önlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. $p < 0,017$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Visinin like protein-1 düzeyleri Grup 1'de $10,23 \pm 7,98$ ng/ml, Grup 2'de $7,91 \pm 4,97$ ng/ml, Grup 3'de $24,75 \pm 18,27$ ng/ml olup, Gruplar karşılaştırıldığında Visinin like protein-1 düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2'ye göre Grup 3'de anlamlı olarak farklı olduğu izlendi ($p < 0,017$, MWU testi).

Şiddetli özellikler gösteren preeklampside Visinin like protein-1 düzeylerinin kontrol ve preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bu çalışma visinin like protein-1'in preeklampsinin fizyopatolojisinde rol alabileceğini göstermektedir. Bu veriler ışığında visinin like protein-1'in şiddetli preeklampsinin tanı ve tedavisinde kullanımı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Visinin like protein 1, preeklampsi, gebe, hücrel göç ve invazyon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF VISIN LIKE PROTEIN-1 LEVELS IN PATIENTS OF PREECLAMPSIA

One of the most complex complications of pregnancy, preeclampsia is considered a pregnancy-specific disorder caused by the placenta and treated only by delivery. However, preeclampsia is a multisystemic disease with various clinical manifestations, and this condition may be present even in the absence of hypertension and proteinuria. It is estimated that preeclampsia complicates 2-8% of pregnancies worldwide. In Turkey, although its frequency varies according to different sources; In this systematic review, including the World Health Organization, the incidence of preeclampsia was found to be 15.6%, while the incidence of eclampsia was found to be 1.2%. Overall, 10% to 15% of direct maternal deaths are associated with preeclampsia and eclampsia. Where maternal mortality are high, most deaths are attributable to eclampsia rather than preeclampsia. Preeclampsia is a precursor for up to 12% of infants born small by gestational age and one-fifth of preterm infants. Perinatal mortality is high following preeclampsia and even higher following eclampsia. The onset and clinical course of the disease are unpredictable. Therefore, powerful tools are needed in the diagnosis and treatment of the disease.

Visinin like protein-1 (vilip-1), a member of the neuronal calcium sensor protein family, plays an important role in the regulation of cell signaling during cell development and differentiation. VILIP-1 is a low molecular weight (approximately 22 kDa) cytoplasmic protein composed of 191 amino acids. This kind of protein acts on calcium-dependent signal transduction in neurons. It has been found that Vilip-1 is also expressed in many peripheral tissues in humans and rats. It is known that Vilip-1 has number of roles not only in the central nervous system, but also in other peripheral tissues. Vilip-1 regulates intracellular cyclic nucleotide levels by interacting with adenylate cyclase and guanylate cyclase. One of the cyclic nucleotides, cAMP is effective in cell proliferation, differentiation and cell migration. It has been evinced that these proteins have a role in the pathophysiological function of a range of diseases ranging from hypertension, diabetic nephropathy, amyotrophic lateral sclerosis, stroke, Alzheimer's disease and schizophrenia. The molecular and cellular mechanisms of some of these pathophysiological roles have just begun to be elucidated.

VSNLs, a member of neuronal calcium (Ca^{+2}) sensor proteins (NCSP), can also regulate gene expression. Through these global mechanisms, VSNLs have been found to be effective on cell death, migration and differentiation under physiological and pathological conditions, and it is also predicted that they may contribute to trophoblastic activity processes. It should be emphasized that NCS proteins are not a nervous system-specific gene family, although they were previously thought so. Its expression has been observed in most of the other organs. In peripheral tissues, VILIP-1 sequences were show up various tissues. It is also shown to be present in tissues such as prostate, kidney, lung, pancreas, liver, ovaries, testis, placenta, heart, adrenal gland, stomach and colon. In VILIP-3; It has been detected in kidney, spleen and testicles, and in the hematopoietic system and intestinal cells.

Overexpression of Vilip-1 in neuroblastoma, upregulate the expression of trkB an anoikis inhibitör, down-regulates the expression of intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), major histocompatibility complex class 1 (MHC-1) and cell adhesion molecules CD44 and CD44v6. Therefore, VILIP-1 regulates cell migration. Consequently, it affects the invasion properties of cells, mainly trophoblastic and vascular cells. In this way, it increases cell invasion and metastasis.

In this study, it was aimed to measure visinin like protein 1 levels in pregnant women diagnosed with preeclampsia without severe features, preeclampsia with severe features and in normotensive healthy pregnant women, and to investigate the relationship between the levels of the parameter and these diseases.

Ninety pregnant women who applied to Elazig Firat University, Firat University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between April 2022 and November 2022 were included in this study. The study was started after the approval of the Hospital Ethics Committee. Pregnant women were divided into healthy pregnant (Group 1, $n = 30$), preeclampsia pregnant (Group 2, $n = 30$) and severe preeclampsia pregnant (Group 3, $n = 30$). Obstetric and sociodemographic characteristics of the cases were recorded. Blood samples were taken from the patients to evaluate routine laboratory parameters and Visini like protein-1 levels. SPSS 22.0 program was used in the statistical analysis of the obtained data. Data were expressed as mean $\pm$ SD (mean $\pm$ standard deviation). The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normal distribution of the data, the Levene test to test the homogeneity of group

variances, and the Kruskal-Wallis analysis of variance to determine the significance of the differences between groups. For values found to be significantly different ($p < 0.05$), groups were compared in pairs using the Mann-Whitney U (MWU) test. Bonferroni correction was made to avoid the increase in significance. The $p < 0.017$ value was accepted as significant.

Visinin like protein-1 levels were 10.23 ± 7.98 ng/ml in Group 1, 7.91 ± 4.97 ng/ml in Group 2, 24.75 ± 18.27 ng/ml in Group 3. When the groups were compared, it was observed that the visinin-like protein-1 levels were significantly different in Group 3 compared to Group 1 and Group 2 ($p < 0.017$, MWU test).

Visinin like protein-1 levels were found to be significantly higher in preeclampsia with severe features compared to the control and preeclampsia groups. This study shows that visinin like protein-1 may play a role in the pathophysiology of preeclampsia. In the light of these data, the use of visinin like protein-1 in the diagnosis and treatment of severe preeclampsia can be considered.

Keywords: Visinin like protein 1, preeclampsia, pregnancy, cellular migration and invasion

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	4
1.1.1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	4
1.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon	5
1.1.1.2. Kronik Hipertansiyon	6
1.1.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininden Gelişen Preeklamps	7
1.1.1.4. Preeklamps-Eklamps- HELLP Sendromu	8
1.1.2. Preeklampside Tanı	11
1.1.2.1. Preeklamps İnsidansı Ve Epidemiyolojisi	13
1.1.2.2. Preeklamps Risk Faktörleri	14
1.1.2.3. Preeklamps Etiyolojisi	16
1.1.2.3.1. Anormal Plasentasyon	17
1.1.2.3.2. İmmünolojik Faktörler	24
1.1.2.3.3. Endotel Hücre Aktivasyonu	28
1.1.2.3.4. Genetik Faktörler	32
1.1.2.4. Preeklampside Patogenez	34
1.1.2.4.1. Vazospazm	34
1.1.2.4.2. Endotel Hücre Hasarı	35
1.1.2.4.3. Artmış Vazopressör Yanıt	35
1.1.2.4.4. Anjiojenik ve Antianjiojenik Proteinler	38
1.1.2.5. Preeklamps Klinik Bulguları ve Patofizyolojisi	40
1.1.2.5.1. Maternal Sonuçlar	40
1.1.2.5.2. Fetal Sonuçlar	45

1.1.2.6. Maternal ve Perinatal Riskler	46
1.1.2.7. Hellp Sendromu	47
1.1.2.8. Eklampsi ve Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES)	49
1.1.2.9. Preeklampsiyi Önleme	51
1.1.2.10. Preeklampsinin Klinik Yönetimi ve Tedavisi	54
1.1.2.10.1. Şiddetli Olmayan Preeklampsinin Yönetimi	54
1.1.2.10.2. Şiddetli Preeklampsinin Yönetimi	55
1.1.2.10.3. Preeklampside Antihipertansif Tedavi	58
1.1.2.10.4. Preeklampside Antikonvülsif Tedavi	61
1.1.2.10.5. Postpartum Yönetim	64
1.1.2.11. Preeklampsi Öngörüsünde Kullanılan Testler	64
1.1.3. Visinin Benzeri Protein'ler (VSNL'ler) ve VILIP-1	71
2. GEREÇ VE YÖNTEM	75
2.1. Kanların toplanması ve Visinin like protein-1 ölçümü	76
2.2. İstatistiksel analiz	77
3. BULGULAR	78
4. TARTIŞMA	80
5. KAYNAKLAR	86
6. ÖZGEÇMİŞ	111

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Amerikan Kalp Cemiyeti Hipertansiyon İçin Kan Basıncı Kriterleri	7
Tablo 2.	Preeklampsia tanı kriterleri	11
Tablo 3.	Şiddetli özellikleri olan preeklampsia tanı kriterleri	11
Tablo 4.	Erken Ve Geç Başlangıçlı Preeklampsia arasındaki farklılıklar	13
Tablo 5.	Preeklampsia risk faktörleri	15
Tablo 6.	Mississippi HELLP Üçlü Sınıflama Sistemi	49
Tablo 7.	Preeklampsiyi önleme yöntemleri	52
Tablo 8.	Preeklampsia profilaksisi için düşük doz aspirin kullanılması gereken durumlar	53
Tablo 9.	Beklenti Yönetimini Engelleyen Koşullar	56
Tablo 10.	Preeklampsinin yönetimi	58
Tablo 11.	Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan antihipertansif ilaçlar	60
Tablo 12.	Preeklampsia öngörüsünde kullanılan testler	66
Tablo 13.	Çalışma ve kontrol gruplarının, obstetrik ve demografik özellikleri.	78
Tablo 14.	Grupların laboratuvar parametre ortalamalarının karşılaştırılması.	78
Tablo 15.	Grupların serum visinin-like-protein 1 düzey ortalamalarının karşılaştırılması.	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Normotansif, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon ve proteinüri olan hastalarda ölü doğum riski	9
Şekil 2.	Hemen hemen her organ sistemini tutan multisistemik bir hastalık olarak preeklampsia	10
Şekil 3.	Maternal spiral arteriyollerin yeniden şekillenmesi ve plasental sitotrofoblast invazyonu	19
Şekil 4.	Preeklampsia anormal yerleşim	19
Şekil 5.	Preeklampsia ve/veya IUGR'de gebeliğin 20. haftadan sonra (C) normal gebeliğin 20. haftasından sonra (B) 6. gebelik haftasından önce (A), insan gebeliğinde interstisyel ve endovasküler trofoblast istilasının şematik temsili	21
Şekil 6.	Anne ve bebek için sağlıklı bir sonuçla (üst paneller) ve 30 haftalık gebelik preeklampsia vakası (alt paneller) için term gebelikten elde edilen plasental yatak biyopsilerinin kriyoseksiyonları	22
Şekil 7.	Sperm üzerindeki HLA-DR ve çözünür MHC-sınıf I antijenleri, MHC-sınıf I veya sınıf II'ye özgü toleransı indükleyebilir.	26
Şekil 8.	MHC-sınıf I veya sınıf II'ye özgü tolerans veya T-hücreleri ve NK hücreleri tarafından reddedilme indüksiyonu.	27
Şekil 9.	Soluble fms -benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ve soluble endoglinin (sEng) reseptör blokan aktivitesinin şematik görünümü.	39
Şekil 10.	Gebe olmayan ve gebe hastada uterin arter Doppler ultrasonografi	68
Şekil 11.	Ortalama UtA PI değerinin gebelik haftasına göre dağılımı	69
Şekil 12.	Tüm gruplarda, ölçülen visinin-like-protein 1 düzeylerinin karşılaştırılması.	79

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
AGT	: Anjiyotensinojen varyantları
ALT	: Alanin Aminotransferaz
A-II	: Anjiyotensin-II
APC	: Antijen sunan hücre
APOE	: Apolipoprotein E
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT1R	: Anjiyotensin II reseptör
Ca+2	: Nöronal kalsiyum
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CTG	: Kardiyotokografi;
CTLA4	: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DKB	: Diyastolik kan basıncı
F2	: Pıhtılaşma faktörü II
HELLP	: Yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı
HIF	: Hipoksi-inducible faktör
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyonu
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLA-G	: Histokompatibilite lökosit antijeninin
ICAM-1	: Hücre içi adezyon molekülü 1
IVF	: In vitro fertilizasyon
LDH	: Laktat dehidrojenazı
LPL	: Lipoprotein lipaz
MAP	: Ortalama arter basıncı
MHC-1	: Majör histo-uyumluluk kompleksi sınıf 1
MoM	: Multiple of median
MP	: Mikropartiküller
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktazda

NCSP	: Nöronal Kalsiyum Sensör proteinleri
NICE	: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü;
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksid
NO	: Nitrikoksit
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PGHS	: Prostaglandin H sentazdan
PGI2	: Prostatiklin
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PRES	: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
PSV	: Pik sistolik velositesi
RAS	: Renin anjiyotensin sisteminin
RCVS	: Geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu
ROS	: Reaktif oksijen türlerinin
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
sEng	: Soluble endoglin
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOGC	: Kanada Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği.
TCR	: T hücre reseptörü.
TLR4	: Toll benzeri reseptör 4
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-β
TXA2	: Tromboksan A2
UtA-PI	: Uterin arter pulsatilite indeksi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VILIP-1	: Visinin like protein-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif durumları bütün gebeliklerin %5-10'unda ortaya çıkmaktadır ve annenin ölüm ve morbidite oranlarındaki etkisi fazla olup, kanama ve infeksiyon ile beraber mortal triadı oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, maternal mortalite nedenlerinin %16'sını hipertansif hastalıklar oluşturmaktadır (1). 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yürütülen bir sistematik metaanalizde; dünya çapında 2003-2009 arasındaki tüm maternal ölümlerin %73 doğrudan gebelikle ilişkili nedenlerle olurken dolaylı nedenlere bağlı ölümler tüm ölümlerin %27.5'ini oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda maternal ölümlerinin %27.1'inden obstetrik kanama, %14.0'ından hipertansif bozukluklar ve %10.7'sinden sepsis sorumlu olarak bulunmuştur. Hipertansiyon dünya çapında ikinci en yaygın doğrudan maternal ölüm nedendir. Hipertansif bozukluklar Latin Amerika ve Karayipler'de özellikle önemli bir ölüm nedendir ve bölgedeki tüm anne ölümlerinin %22.1'ine katkıda bulunur (2). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, hamilelik sırasında hipertansiyon, sanayileşmiş ülkelerde %16 ve gelişmekte olan ülkelere %25'e varan anne ölümlerinin önde gelen nedenidir. Bu hastalığın patogenezi çözülürken, hastalığın erken teşhisi ve önlenmesi için yeni biyobelirteçler geliştirmek için yeni fırsatlar elde edilmektedir (3). Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon potansiyel olarak önlenebilir bir etken olmasına karşın maternal ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir ve farklı teoriler olmasına karşın etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır (4).

Preeklampsik gebelere anne-bebek çifti başına verilen sağlık hizmeti maliyetinin; komplike olmayan tam süreli gebeliklere kıyasla 3 kat daha fazla olduğu, hipertansif grup maliyetinin ise yaklaşık 2 katı olduğu gösterilmiştir. Preeklampsili annelerin bebeklerine sunulan sağlık hizmetinin maliyetinin kontrol grubunun 8 katından, hipertansif anne bebeklerinin 2 katından fazla olduğu bulunmuştur. Preeklampsisi, komplikasyonsuz gebelikleri olan annelere kıyasla doğumda yaklaşık 3 hafta ve hipertansiyonu olan anneler için 2.2 hafta daha düşük gebelik yaşı ile de ilişkilendirilmiştir. Artımlı maliyetlerin birincil itici güçleri, erken doğum ve diğer bebek olumsuz olayları ile ilişkili yüksek bebek maliyetleriyle ilişkilidir (5).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde tanımlanan bir hastalık olan preeklampsi, patofizyolojik açıdan multifaktöriyeldir, bu nedenle preeklampsi, tedavi ve buna karşı koruyucu önlemlerin etkinliğini zorlaştırmaktadır (6).

Genel olarak tüm gebeliklerin yaklaşık %2-8'i preeklampsi ile komplike hale gelir. Preeklampsi, anne ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkisi nedeniyle hipertansif bozukluklar arasında öne çıktığı için tanı ve yönetim bakımından özel olarak ele alınması gereken endişe verici bir durumdur. Bununla birlikte, dünya çapında maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olan preeklampsinin patogenezi yalnızca kısmen anlaşılmıştır (7). Plasental iskemi, spiral arterlerin yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu, endotel hücre disfonksiyonu, genetik imprinting, dolaşımdaki antianjiogenik faktörlerin artması sonucu anjiogenik imbalans, anormal nitrik oksik ve lipit mekanizması, immün maladaptasyon (sitokinlerin, proteolitik enzimlerin artışı) ve serbest radikal türlerinin artışı ile oluşan oksidatif stres fizyopatolojiden sorumlu olan mekanizmalardır.

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının gerçek sebebi tam olarak bilinmese de pek çok hipotez hastalığın sebebinin plasental yerleşim ve trofoblastik invazyondaki problemler olduğunu belirtmektedir (8,9).

Preeklampsi, plasentadan kaynaklanan iki aşamalı bir hastalıktır. İlk evrede, spiral arterlerin kusurlu ekstrasillöz sitotrofoblast invazyonu meydana gelir (10).

Normal plasental implantasyon sırasında sitotrofoblastlar, fetusa beslenme sağlamak için fetal-maternal arayüzde vasküler sinüsler oluşturarak maternal uterin spiral arterlerine göç eder. Normal gebelikte bu invazyon spiral arterin derinliklerine ilerleyerek myometrium seviyesine kadar ilerler (11,12). Bu da maternal spiral arteriyollerin yüksek kapasiteli, yüksek akışlı damarlara kapsamlı bir şekilde yeniden şekillenmesine yol açar (11). Preeklampsi geliştirmeye yönelik plasentalarda, sitotrofoblastlar proliferatif epitelyal alt tipten invaziv endotelyal alt tipe dönüşemez ve bu da spiral arterin eksik yeniden şekillenmesine neden olur (13). Yetersiz spiral arterioller yeniden şekillenme, dar maternal damarlara ve rölatif plasental iskemiye yol açar (14).

İkinci evrede, anne evresinde endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ve kan basıncı ve hacim kontrolü kaybı meydana gelir. Artmış kılcak geçirgenliğinin bir sonucu olarak hücre dışı sıvının interstisyel

boşluğa hareketi nedeniyle plazma hacminde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu da organ kan akışını daha da tehlikeye atar. Koagülasyon kaskadının, özellikle de trombositlerin, aktivasyonu ile beraber eşlik eden mikrotrombüs oluşumunun perfüzyonu daha da tehlikeye attığı öne sürülmüştür (13, 15).

Visinin like protein-1 (VILIP-1) Nöronal Kalsiyum Sensör proteinleri arasında yer alır. Nöronal kalsiyum (Ca^{+2}) sensör proteinleri (NCSP), nöronal diferansiyasyon, büyüme, değişik sinaptik plastisite, öğrenme üstünde etki gösteren hücre düzeyinde birçok sinyal yollarını kullanılabilen ve birçok nörolojik, sistemik ve onkolojik hastalığın patogeneğinde etkisi olduğu ileri sürülen son yılların önemli olan araştırma konuları arasında yer alır (16, 17).

VILIP-1, hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasında nöronlarda kalsiyuma bağımlı sinyal iletimi üzerinde etki gösterir. Bu protein, adenilat siklaz ve guanilat siklaz ile etkileşerek hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenler. Siklik nükleotidlerden cAMP ise hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre göçünde etkilidir (16-19).

Son zamanlarda fizyolojik ve biyokimyasal analizler NCSP'lerinin yeni özelliklerini ve fonksiyonlarını göstermiştir. NCSP ailesinin bir üyesi olan VSNL'ler aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar aracılığıyla VSNL'lerin fizyolojik ve patolojik şartlar altında hücrelerde meydana gelen apoptozis, migrasyon, diferansiyasyon üzerinde etkili olduğu saptanmış ve ayrıca trofoblastik aktivite süreçlerine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir. Özellikle vurgulamak gerekir ki NCSP'lerinin, daha öncelerinde öyle zannedilse de sinir sistemine has bir gen ailesi olmadığı tespit edilmiştir. Diğer organların çoğunda ekspresyonu gözlenmiş olup periferik dokularda VILIP-1 dizileri ortaya çıkmıştır. Prostat, böbrek, akciğer, pankreas, karaciğer, overler, testis, plasenta, kalp, adrenal bez, mide ve kolon gibi dokularda da mevcut olarak gösterilmiştir (20-23).

VILIP-1'in aşırı ifadesinin anoikis inhibitörü olan trkB'nin ekspresyonunu upregüle ettiği; intrasellüler adezyon molekülü 1'in (ICAM-1), majör histo-uyumluluk kompleksi sınıf 1 (MHC-1) ve hücre adezyon molekülleri CD44 ve CD44v6'nın ekspresyonunu downregüle ettiği gösterilmiştir. Böylelikle, VILIP-1'in hücre göçünü düzenlediği ve dolayısıyla başta trofoblastik ve vasküler hücreler olmak üzere

hücrelerinin invazyon özelliklerini etkilediği gösterilmiştir. Bu şekilde hücre istilası ve metastazını arttırdığı tespit edilmiştir (24).

Bu bilgiler ışığında hipertansif ve nöronal özellikleri başta olmak üzere multisistemik bir hastalık olan ve patofizyolojisinde hücrel göç ve trofoblastik invazyon anomalisinin etkili olduğunu bildiğimiz halde tam anlamı ile henüz aydınlatılamamış bir hastalık olan preeklampside serum VILIP-1 düzeyi miktarının, preeklampsisi tanısı olmayan kontrol grubu gebe kan serum miktarından anlamlı olarak ayrışacağı öngörülmektedir.

Hücrel göç ve trofoblast invazyonunun preeklampsinin altında yatan temel patolojilerden biri olduğunu göstermeyi hedefleyen bu çalışmada, şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi, şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi tanısı alan gebeler ve normotansif sağlıklı gebelerde visinin like protein 1 düzeylerinin ölçülmesi ve parametrenin düzeyleri ile bu hastalıklar arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1903 yılında yayınlanan Williams Obsterik kitabının 1. Baskısında J. Whitridge Williams, eklampsi sendromunun çoğunun toksemi sebebiyle oluştuğunu kabul etmiştir. Zaman içerisinde hipertansiyonun preeklampsisi ve eklampsi sendromunun oluşmasındaki rolü keşfedilmiştir. Ancak ana etkenlerden biri olan hipertansiyonun altında yatan tetikleyici unsurlar hala gizemini korumakta, gebelikteki hipertansif hastalıklar henüz çözülmemiş en önemli problemler içerisinde varlığını sürdürmektedir.

1.1.1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Orta derecede hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha fazla ve/veya en az dört saat arayla iki ardışık durumda 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olarak tanımlanır. Şiddetli hipertansiyon, 160 mmHg veya 170 mmHg'lik sistolik kan basıncı ve/veya 110 mmHg veya daha fazla diyastolik kan basıncı, 15 dakika arayla iki ardışık olay olarak tanımlanır (25).

Korotkoff faz V (seslerin kaybolması), diyastolik kan basıncını ölçmek için faz IV'ten (boğulma) daha güvenilir olduğu için yaygın olarak önerilmektedir.

Sınıflandırma:

- Kronik hipertansiyon
- Preeklampsi-eklampsi
- Kronik hipertansiyon üzerine bindirilmiş preeklampsi
- Gestasyonel hipertansiyon: doğum sırasında preeklampsi yoksa ve kan basıncı doğumdan 12 hafta sonra normale dönerse (geriye dönük bir tanı) gebeliğin geçici hipertansiyonu veya yükselme devam ederse kronik hipertansiyon (26).

1.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelikten önce ve 20. Gebelik haftasından önce kan basıncının normal olduğu bilinen kadınlarda, 20. Gebelik haftası ve üzerinde en az 4 saat arayla yapılan en az iki kez ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzeri olması ve eşlik eden end organ hasarı ile proteinüri olmaksızın; kan basıncı değerlerinin postpartum ilk 12.haftaya kadar normal seviyeye dönmesi “gestasyonel hipertansiyon” olarak tanımlanır. Bazen gestasyonel HT, gebelikte preeklampsi kriterlerine uymayan tansiyon yüksekliğinin geçici tanısı olabilmektedir. Proteinürinin bu sürece eklenmesiyle tanı preeklampsi olarak değişir. Doğum sonrası dönemde 12. haftadan sonra durumun persiste etmesi halinde tanı kronik HT şeklinde revize edilir. Tanı koymak için kullanılan kan basıncı kayıtları en fazla 7 gün arayla olmalıdır. Sistolik kan basıncının en az 160 mm Hg'ye ve/veya diastolik kan basıncının en az 110 mm Hg'ye veya her ikisine birden sürekli yükselmesi durumunda gestasyonel hipertansiyon şiddetli olarak kabul edilir. Kan basıncı ölçümü en az 4 saat arayla dinlenmiş pozisyonda yapılmalıdır ancak bazen, özellikle şiddetli hipertansiyon ile karşı karşıya kalındığında, zamanında antihipertansif tedaviyi kolaylaştırmak için mümkün olan en kısa sürede (optimal olarak 30-60 dakika içinde) tanı doğrulanabilir. Gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda sonuçlar genellikle iyidir, ancak gestasyonel hipertansiyonun özünde preeklampside daha az endişe verici olduğu fikri yanlıştır. Gestasyonel hipertansiyon, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir ve preeklampside ayrı bir antiteyi temsil etmeyebilir. Gestasyonel hipertansiyonu olan bazı kadınlar daha sonra preeklampsiye ilerleyecektir. İlerleme hızı, tanı anındaki gebelik yaşına bağlıdır; 30. gebelik

haftasından önce gestasyonel hipertansiyon geliştiğinde oran %50'ye ulaşır. Ayrıca, bu kadınların bazılarında teşhis edilmemiş kronik hipertansiyon olabilir. Genel olarak, hafif gestasyonel hipertansiyon vakalarının çoğu 37. gebelik haftasında veya sonrasında gelişir ve bu nedenle gebelik sonucu normotansif gebeliği olan kadınlarda görülene benzer veya daha üstündür. Bu gebeliklerde hem doğumdaki gebelik yaşı hem de doğum ağırlığı normotansif gebeliklerdekinden daha yüksektir (25, 27).

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin en sık izlenen hipertansiyon sebebidir. Bu oran sağlıklı nullipar kadınlarda %6 ile %17 arasında, sağlıklı multipar kadınlarda ise %2 ile %4 arasında değişmektedir (28). Önceki gebeliğinde preeklampsisi olan ve çoğul gebelik geçiren kadınlarda bu oran daha da yüksektir (29).

1.1.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon gebe kadınların %0.9-1.5'inde mevcuttur (30). Kronik hipertansiyon, gebelikten önce ya da 20 haftalık veya daha erken gebelikte, en az 4 saat arayla alınan iki durumda ölçülen sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olması ile teşhis edilir. Ayrıca gebelikte gestasyonel HT tanısı ile takip edilmiş ancak ve doğumdan sonra 12 haftadan daha uzun dönemde devam eden tansiyon yüksekliği de yine kronik hipertansiyon şeklinde tanımlanır. Gebeliğin 12-19. Haftalarında sistolik ve diyastolik kan basıncında 5-10 mmHg fizyolojik bir düşüş izlenir. İlk prenatal takip ziyaretine ikinci trimester gebelik haftalarında başvurmuş olan gebelerde bu fizyolojik düşüşe bağlı kronik HT tanısı atlanabilmektedir. Kronik hipertansiyon primer ve sekonder hipertansiyon şeklinde ayrılır. Primer hipertansiyon gebelikte bugüne kadar en sık olan tiptir (%90). Hastaların %10'unda ise altta yatan hastalığa bağlı sekonder hipertansiyon görülmektedir. Kronik hipertansiyon ile komplike olan gebeliklerde süperempoze preeklampsi, dekolman ve fetal gelişme geriliğinde artmış risk vardır. Hipertansiyon teşhisi için kan basıncı kriterleri 2017'de Amerikan Kalp Derneği tarafından, gebe olmayan bireylerde uzun dönem kardiyovasküler riskleri daha iyi tanımlamak ve modifiye etmek adına ayrıca sınıflandırılmıştır (31, 32, 33). Prepartum ya da postpartum dönemdeki gebe olmayan kadını değerlendirilirken revize edilen bu kriterler dikkate alınmalıdır (Tablo 1) (33). Yeni kriterlere göre gebe olmayan erişkinlerde:

Tablo 1. Amerikan Kalp Cemiyeti Hipertansiyon İçin Kan Basıncı Kriterleri (33)

-
- Normal kan basıncı: -**sistolik** kan basıncı <120 mmHg ve diastolik kan basıncı <80 mmHg
 - Yükselmiş kan basıncı: -**sistolik** kan basıncı 120-129 mmHg ve diastolik kan basıncı <80 mmHg
 - Hipertansiyon:
 - **Evre 1 HT: Sistolik** kan basıncı 130-139 mmHg veya **diastolik** kan basıncı 80-89 mmHg
 - **Evre 2 HT: Sistolik** kan basıncı ≥140 mmHg veya **diastolik** kan basıncı ≥90 mmHg
 - Gebeliğin geçici hipertansiyonu: kan basıncı doğumdan sonra 12. haftada normale dönerse
-

Bu yeni kriterlerin Amerika Birleşik Devletleri'nde reproduktif çağında kronik HT tanısı almış kadın sayısını en az iki katına çıkardığı tahmin edilmektedir (34). Kronik hipertansiyonlu gebelerin yüzde 13-40'ı maternal, fetal ve neonatal mortalite ve morbiditede artışa sebep olan süperempoze preeklampsiye ilerlemektedir (30).

1.1.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininden Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)

Süperempoze preeklampsi, Kronik hipertansiyonu olan bir hastada aşağıdakilerden herhangi biri mevcut olduğunda olasıdır:

- Daha önce regüle olan kan basıncında ani bir yükseliş veya kan basıncının regülasyonunda ihtiyaç duyulan antihipertansif ilaçların hızlı bir şekilde artması.
- Gebelikten önce veya erken gebelik döneminde proteinürisi olan bir kadında proteinüride ani artış veya yeni proteinüri başlangıcı. Proteinürideki ani bir artış, farklı bir takım toplumlar tarafından veya mevcut literatürde kesin olarak tanımlanmamaktadır. Kısıtlı sayıda kanıtlara dayanarak, tipik olarak, daha öncesinde böbrek hastalığı olan veya gebe kalma öncesi proteinürisi olan gebelerde başlangıca göre proteinürinin düzeyinde yüzde 100 veya daha fazla artış olursa, klinik olarak üst üste binen preeklampsi tanısı koyarız.

Preeklampsinin aşağıdaki ciddi özellikleri arasından birinin varlığı, şiddetli özelliklere sahip süperempoze preeklampsinin tanısını destekler:

- Antihipertansif tedavi arttırılmasına karşın sistolik kan basıncının 160 mmHg veya üzerinde olması yada diastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzerinde olması
- Trombositopeni (platelet sayısı <100.000/mikrolitre)

- Artmış karaciğer transaminaz seviyeleri (belirli bir laboratuvar için normal konsantrasyonun üst sınırının en az iki katı) veya ilaca yanıtız ve alternatif tanılarla ile açıklanmayan şiddetli kalıcı sağ üst kadrn veya epigastrik ağrı veya her ikisi
- Yeni başlamış olan veya kötüye giden böbrek yetmezliğı.
- Pulmoner ödem
- Kalıcı serebral veya visüel bozukluklar (33, 35)

1.1.1.4. Preeklampsi-Eklampsi- HELLP Sendromu

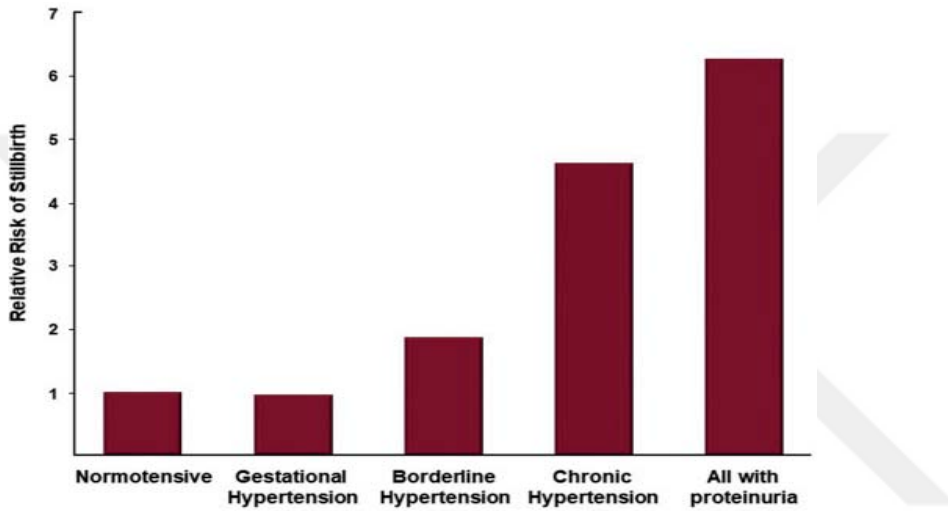
Gebeliğın en karışık komplikasyonlarından biri olan preeklampsi , plasentanın neden olduğı ve sadece doğumla tedavi edilen gebeliğı özgü bir bozukluk olarak kabul edilir. Bununla birlikte preeklampsi, çeşitli klinik tabloları olan multisistemik bir hastalıktır ve bu durum hipertansiyon ve proteinüri yokluğunda bile mevcut olabilir (36). Preeklampsi, anne ve perinatal ölüm ve morbiditenin başta olan nedeni olmaya devam etmektedir (37).

Preeklampsi, daha önce tansiyonu normal seyreden bir gebede tipik olarak 20. gebelik haftasından sonra gelişen, yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve ciddi end-organ disfonksiyonu (proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın) olarak tanımlanır. Postpartum da meydana gelebilir. Şiddetli hipertansiyon veya önemli end-organ hasarının belirtileri/semptomları, hastalık spektrumunun şiddetli ucunu yansıtır (25, 38). End-organ disfonksiyonu özelliklerinde trombositopeni, karaciğer veya böbrek yetmezliğı, pulmoner ödem ve nörolojik bozukluklar veya görme bozuklukları yer almaktadır (25, 39).

2013 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneğı(ACOG), preeklampsinin teşhisinde proteinüriyi temel kriterler arasından çıkarmıştır (hipertansiyona ek okarak önemli uç- organ fonksiyon bozukluğu belirtileri preeklampsi tanısında yeterli olmaktadır). Ayrıca masif proteinüri (5 g/24 saat) ve fetal gelişim geriliğı ciddi hastalık kriterleri arasından çıkarılmıştır. Çünkü masif proteinüri sonuçla zayıf bir korelasyon gösterir ve fetal gelişim geriliğinde, hasta preeklampsi tanısı alsa da almasa da benzer şekilde yönetilir. Oligüri de şiddetli hastalığın kriterleri arasından kaldırılmıştır (33, 38). Alt ekstremitte ödemi görülme oranı preeklampside

yüksek görülmesine rağmen normal gebelikte de sık görülmesinden dolayı tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır (40).

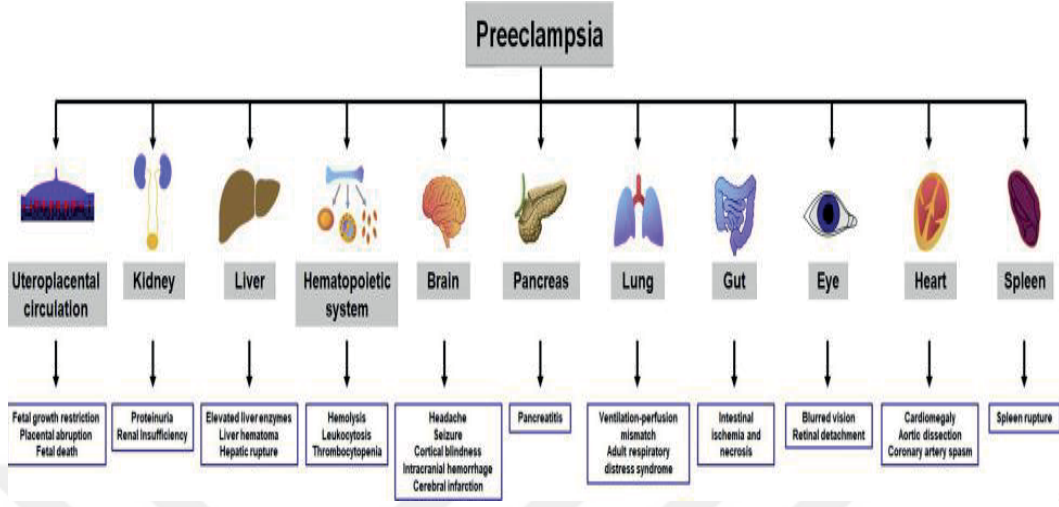
Yapılan bir çalışma, Preeklampsi veya kronik hipertansiyon tanısı konan hastalarda fetal ölüm oranının daha yüksek olduğunu, ancak gestasyonel hipertansiyonu olanlarda olmadığını göstermiştir (Şekil 1). İlgi çekici bir şekilde, proteinüri (2+ veya daha fazla olarak tanımlanır) ayrıca hipertansiyonun varlığından bağımsız olarak fetal ölüm için bir risk faktörüdür.



Şekil 1. Normotansif, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon ve proteinüri olan hastalarda ölü doğum riski (41)

Preeklampsinin klinik tanısının ayırt edici özelliği hipertansiyon olmuştur. Bununla birlikte, diğer organların tutulumu, otopsi bulgularına ve klinik raporlara dayalı olarak on yıllardır bilinmektedir. En sık tutulan organlar böbrek (proteinüri), karaciğer (transaminazların yükselmesi, karaciğer hematomu ve rüptür), hematopoietik sistem (hemoliz, lökositoz ve trombositopeni), beyin (nöbetler, kortikal körlük , intrakraniyal kanama ve enfarktüs) ve uteroplasental dolaşım (fetal büyüme kısıtlaması, abrupsiyon ve fetal ölüm). Dahil olabilecek diğer organ ve sistemler arasında akciğer (ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve erişkinde respiratuar distress sendromu), kalp (sistolik ve diyastolik disfonksiyon), pankreas (pankreatit), göz (dekolman dahil retina problemleri) ince ve kalın bağırsak (iskemi), endokrin organ (adrenal bezler, tiroid ve paratiroid) ve bağışıklık sistemi (abartılı intravasküler

inflamasyon ve B ve T hücrelerinde olduğu kadar T düzenleyici hücrelerde de değişiklikler) bulunur (Şekil 2) (36).



Şekil 2. Hemen hemen her organ sistemini tutan multisistemik bir hastalık olarak preeklampsia (36).

Eklampsia, preeklampsinin semptom ve bulgularına sahip gebelerde doğum öncesi veya doğum sonrası dönemde epilepsi veya diğer konvülsiyon sebeplerine bağlı olmaksızın gerçekleşen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanmaktadır (42, 43). Hipertansiyonu ve proteinürisi olan bir gebede, gebeliğin 20. Haftasından sonra veya doğum sonrası ilk 48 saat içinde generalize konvülsiyonların ve/veya komanın meydana gelmesi ile eklampsia teşhisi konulmaktadır. Eklampitik konvülsiyonlar grand mal tipinde, tonik klonik tarzda olurken meydana gelen komanın süresi farklılık gösterir. Konvülsiyonlar ender olarak süreklilik kazanır ve ancak kas paralizisi ile durdurulabilir. Nadir olarak gebeliğin 20. Haftasından önce ve doğum sonrası 48 saat sonrasında da eklampsia gelişen olgular rapor edilmiştir (44, 45).

HELLP sendromu (Hemoliz, Yükseltilmiş Karaciğer enzimleri, Düşük Platelets) muhtemelen, hipertansiyon veya merkezi sinir sistemi veya böbrek fonksiyon bozukluğundan ziyade hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeninin baskın özellikler olduğu şiddetli özelliklere sahip bir preeklampsia alt tipini temsil etmesine rağmen ikinci olacağın önüne geçilemez. Hastaların hepsinde olmasa da çoğunluğunda hipertansiyon (yüzde 82 ila 88) ve/veya proteinüri (yüzde 86 ila 100) vardır (46). Nadir hastalarda ikisi de yoktur.

1.1.2. Preeklampside Tanı

“American College of Obstetricians and Gynecologist” (ACOG) 2013 yılında hafif preeklampsiyi tanımdan kaldırılarak şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi olarak iki şekilde sınıflamıştır ve proteinüri de zorunlu tanı kriteri arasından çıkarmıştır (47).

Güncel tanı kriterleri, aşağıda tabloda yer almaktadır (25).

Tablo 2. Preeklampsi tanı kriterleri

Preeklampsi için tanı kriterleri
Kan Basıncı
• Daha önce normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez sistolik kan basıncı ≥ 140 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mm Hg ölçülmesi • Sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg (şiddetli hipertansiyon, zamanında antihipertansif tedaviyi kolaylaştırmak için kısa bir aralıkta (dakikalar) doğrulanabilir).
Proteinüri*
• 24 saatlik idrar toplamında ≥ 300 mg (veya bu miktar zamanlanmış bir toplamadan tahmin edilmiştir) veya • protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ mg/dL veya • dipstick kullanılan ölçümde +2 (sadece öteki kantitatif yöntemler mevcut olmadığında uygulanır).
Veya proteinüri yokluğunda, yeni başlangıçlı hipertansiyon ile aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlangıcı :
• Trombositopeni: Platelet sayısı $\leq 100.000 \times 10^9/L$ • Renal yetmezlik: serum kreatinin konsantrasyonları ≥ 1.1 mg/dL veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması • Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal konsantrasyonun iki katına yükselmesi • Pulmoner ödem • İlaça yanıtız ve alternatif tanımlarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı veya visüel semptomlar

Tablo 3. Şiddetli özellikleri olan preeklampsi tanı kriterleri

Şiddetli Özellikleri Olan Preeklampsi
• En az 4 saat arayla yapılan iki kez ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg (bu süreden önce antihipertansif tedaviye başlanmadıysa) • Trombositopeni (platelet sayısı $\leq 100.000 \times 10^9 /L$) • Alternatif tanımlarla açıklanmayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve karaciğer enzimlerinin anormal şekilde yükselmiş kan konsantrasyonları (normal üst sınırın iki katından fazla) veya şiddetli persistan sağ üst kadranda veya ilaçlara yanıt vermeyen epigastrik ağrı • Renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 1.1 mg/dL veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması) • Pulmoner ödem • İlaça yanıtız ve alternatif tanımlarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı • Visüel rahatsızlıklar

Gebelik sırasında proteinüri, 24 saatlik idrar toplamada ≥ 300 mg/dL protein veya protein-kreatinin oranı $\geq 0,30$ olması olarak tanımlanır. Nicel yöntemler mevcut değilse veya hızlı kararların gerekliliğinde, bir idrar protein dipstick okuması alternatif olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, dipstick idrar analizi, yüksek yanlış-pozitif ve yanlış-negatif test sonuçlarına sahiptir. 1+ proteinüri test sonucu, 24 saatlik idrarda 300 mg/dL hassasiyetle kıyaslandığında vakaların %71'inde yanlış pozitif ve hatta vakaların %7'sinde 3+ proteinüri test sonuçları yanlış pozitif olabilir. Aynı 24 saatlik idrar toplama standardını kullanarak, dipstick idrar tahlili için yanlış negatif oran %9'dur. Proteinüriyi değerlendirmenin tek mevcut yolu idrar tahliliyse, tam kesinlik, ayırt edici değer olarak 2+ kullanmak daha sağlıklı olur.

Preeklampsi, hastalığın başlama zamanına göre tanımlanan 2 farklı subtipi olan heterojen bir hastalıktır: 33. gebelik haftası veya öncesinde ortaya çıkan erken başlangıçlı preeklampsi ve 34. gebelik haftası veya sonrasında ortaya çıkan geç başlangıçlı preeklampsidir (48). Preeklampside var olan patoloji gebeliğin ilk oluştuğu evreden beri vardır, fakat klinik bulgular (hipertansiyon ve proteinüri) gebeliğin ilerleyen haftalarında meydana gelir. Altta yatan patoloji ne kadar ağırsa klinik bulgular da o kadar erken dönemde ortaya çıkar. Anormal bir plasenta durumunda gebelik ileri haftalara kadar devam edemez, fetal veya maternal sıkıntılar olur. Erken başlangıçlı preeklampsi, önemli bir ek anne riskini temsil eder, çünkü maternal mortalite 32 haftanın altında preeklampsinin termde ortaya çıktığı durumla karşılaştırıldığında 20 kat daha fazladır (49).

Geç başlangıçlı, maternal preeklampsi, etkileşen genlerdeki cis veya trans etkili genetik varyasyonlardan dolayı maternal genetik yatkınlığı yansıtan yada diyabet veya diğer metabolik dengesizlik, uzun süreli hipertansiyon ile ortaya çıktığı gibi mikrovasküler hastalığı yansıtan yatkın bir anne yapısı ve normal plasenta arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (50). Metabolik veya genetik olarak yatkın bu kadınlarda gebelik, büyüyen fetoplental ünite tarafından istenen ek talebin maternal kaynakların sınırını aştığı durumlarda canlılık için artan bir stres testidir. Buna karşılık, erken başlangıçlı plasental preeklampsi anormal plasentasyonla başlar, yüksek tekrarlama riski vardır ve net bir genetik bileşene sahip aileler (kuşaklar arasında tekrarlama ve ailelerde ortaya çıkma) (kuşakdan kuşağa tekrarlama ve ailelerde ortaya

çıkma) eğilimlidir. Erken ve geç preeklampsinin farklı koşullar olduğunu öne süren çok sayıda kanıtın bir araya geldiği tablo aşağıda yer almaktadır: (36,51)

Tablo 4. Erken ve geç başlangıçlı preeklampsisi arasındaki farklılıklar (36,51)

Değişken	Erken Başlangıçlı	Geç Başlangıçlı
Başlangıç gebelik yaşı	<34 hafta	≥34 hafta
Prevelans	%0.38 (tüm preeklampsinin %12'si)	%2.72 (tüm preeklampsinin %88'i)
Net ailesel bileşen ^a	Var	Yok
Plasental Morfoloji	Anormal	Normal
Etyoloji	Plasental ^b	Maternal ^c
		Diyabet(3.56)
		Çoğul gebelik(2.93)
		Kaydetme sırasında yüksek kan basıncı(1.88)
		Yüksek vücut kitle indeksi (2.47)
		Maternal yaş ≥40 (1.96)
		Kardiyovasküler bozukluklar (3.84)
Risk Faktörü (göreceli risk)	Aile Öyküsü(2.9)	İhmal edilebilir
Olumsuz risk sonuçları	Yüksek	
HELLP sendromu	%40.0	%11.1
Fetal gelişim kısıtlaması	%60.0	%25.0
Gebelik haftası için küçük	%66.7	%31.9
Yenidoğan ölümü veya ciddi yenidoğan morbiditesi	%21.8	%2.3
Kombine olumsuz maternal sonuçlar	%20.9	%9.2
Uterin arter Doppler PI > 95 persentil	%88.6	%48.6
Anormal anne plazması PlGF/sFlt-1 oranı	~80.0%–90.0%	~40.0–%50.0

a. Kuşaklardan kuşağa tekrarlama ve ailelerde ortaya çıkma olarak tanımlanır

b. Azalmış ektravillüs trofoblast invazyonu

c. Mikrovasküler hastalığı yansıtan yatkın anne yapısı veya etkileşime tabi cis veya işlem yapan genomik varyasyonlarla yatkın genetik yapı

1.1.2.1.Preeklampsisi İnsidansı Ve Epidemiyolojisi

Dünya çapında hipertansif gebelik bozuklukları, maternal ve perinatal ölümlerin başta gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır (37). Yaklaşık dört milyon doğum nedeniyle hastaneye yatışın incelendiği bir çalışmada: doğum hastanesine yatışta gebelik, doğum ve lohusalığı komplike hale getiren hipertansiyon tanısı yüzde 10,8'inde tespit edilmiştir. Preeklampsisi/eklampsisi, hipertansiyonla ilişkili en yaygın tanı tipi (yüzde 4,7), bunu gestasyonel hipertansiyon (yüzde 3,8), önceden var olan hipertansiyon (yüzde 1,7) ve tanımlanmamış hipertansiyon (yüzde 0,6) izlemiştir (52). Preeklampsinin dünya çapındaki gebeliklerin %2-8'ini komplike hale getirdiği tahmin edilmektedir (37). İlk gebeliklerde 1.5 ile 2 kat daha yüksek bir insidansla görülür (53). Sistematik bir incelemede, dünya genelindeki gebeliklerin yüzde 4,6'sı preeklampsisi ile

ve %1,4'ü eklampsi ile komplike olmuştur. Türkiye de ise sıklığı farklı kaynaklara göre değişmekle beraber; Dünya Sağlık Örgütü'nün de dahil olduğu bu sistematik derlemede preeklampsinin insidansı %15,6 iken eklampsi insidansı %1,2 olarak tespit edilmiştir (54). Nullipar popülasyonda preeklampsinin insidansı %3 ile %10 arasında değişmektedir. Multiparlarda da ise preeklampsinin insidansı %1.4 ile %4 arasında değişmektedir (1). Ciddi renal hastalıkları olan popülasyonda preeklampsi riski %25'lere kadar çıkmaktadır (55) Genel olarak, doğrudan maternal ölümlerin %10 ila %15'i preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir. Maternal mortalitenin yüksek olduğu yerlerde, ölümler çoğunlukla preeklampsiden daha ziyade eklampsiye atfedilebilir. Preeklampsi, gebelik yaşına kadar küçük doğan infantların %12'sine kadar ve erken doğanların beşte biri için bir öncüdür. Preeklampsiyi takiben perinatal mortalite yüksektir ve eklampsiyi takiben daha da yüksektir (56).

Türkiyede 2014 yılında yılında maternal ölümlerin nedensel dağılımında: 1.sırada kanama (19.2), 2.sırada HT (13.6) yer almaktadır (57). Afrika, Asya, Latin Amerika ve Orta Doğu'dan 29 ülkedeki sağlık tesislerinde DSÖ tarafından tasarlanan kesitsel bir çalışmada, 2012 ve 2015 yılları arasında Türkiye'de gebelik, doğum ve lohusalıkta hipertansif bozukluklardan kaynaklanan anne ölüm oranlarının ulusal bir tahminini sunmaktadır. Gebelik, doğum ve lohusalıktaki hipertansif bozukluklara bağlı anne ölümleri Türkiye'de 2007-2009 arasında %16,4'tür. 2007-2009 döneminde olduğu gibi 2012-2015 yılları arasında da anne ölümlerinin %15,5'i aynı nedenle olmuştur (58).

1.1.2.2. Preeklampsi Risk Faktörleri

Preeklampsi için risk faktörleri tabloda listelenmiş (Tablo 4) ve hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı hastalık için geçerlidir. Geçirilmiş preeklampsi, kronik hipertansiyon, gebelik öncesi diyabetes mellitus, multifetal gebelik, kronik böbrek hastalığı ve bazı otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus) en yüksek rölatif riske sahiptir (33, 59, 60).

Tablo 5. Preeklampsia risk faktörleri (33)

• Nulliparite • Önceki gebelikte preeklampsia öyküsü • >40 yaş veya <18 yaş • Ailede preeklampsia öyküsü • Kronik hipertansiyon • Kronik böbrek hastalığı • Otoimmün hastalık (örneğin, antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus) • Vasküler hastalıklar • Diabetes mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel) • Çoğul gebelik • Obezite • Siyah ırk • Hidrops fetalis • Kötü kontrollü hipertiroidizm • SGA'lı anne (düşük doğum ağırlıklı) • Önceki gebelikte fetal gelişim kısıtlılığı, ablasyo plasenta veya fetal ölüm öyküsü • Önceki gebelik normotansif ise uzun süreli gebelik aralığı; önceki gebelik preeklampstik ise gebelikler arası kısa bir aralığı olması nüks riskini artırır • Partnerle ilgili faktörler (yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti [örn. Önceden bariyer kontrasepsiyonun kullanımı]) • In vitro fertilizasyon (IVF) • Obstrüktif uyku apnesi • Yüksek kan kurşun seviyesi • Post-travmatik stres bozukluğu

Daha önceki gebeliğinde preeklampsisi olanlarda, bu öyküsü olmayan hastalarla karşılaştırıldığında (RR 8.4, %95 CI 7.1-9.9) sonraki gebeliğinde preeklampsia gelişme riski sekiz kat artar (60). Preeklampsinin şiddeti bu riski güçlü bir şekilde etkiler. İkinci trimesterde şiddetli preeklampsia özellikleri olan hastalar, diğer gebeliğinde preeklampsia gelişme riskleri en yüksek olanlardır: Tekrar etme oranları % 25 ila % 65 olarak tespit edilmiştir. İlk gebeliğinde tansiyonu normal seyreden hastalarda, ikinci gebeliklerin %1'inden daha az preeklampsia gelişmektedir (61). Karşılaştırıldığında, ilk gebeliklerinde ciddi özellikleri olmayan preeklampsili hastalar, ikinci gebeliklerin yüzde 5 ila 7'sinde preeklampsia geliştirir (63, 64). Bununla birlikte, preeklampsia vakalarının çoğunun, belirgin risk faktörleri olmaksızın sağlıklı nullipar kadınlarda meydana geldiğini hatırlamak önemlidir. Genetik-çevresel etkileşimlerin preeklampsia riski ve sıklığı üstündeki kesin rolü belirsiz olsa da, ortaya çıkan veriler preeklampsia geliştirme eğiliminin bir takım genetik bileşenlere sahip olabileceğini düşündürmektedir (25).

Nullipar durumun neden sürekli olarak preeklampsi için en yaygın predispozan faktör olduğu açık değildir (60). Yapılan bir çalışmada; Nullipar kadınlar arasında, önceki bir spontan veya isteyerek düşük, preeklampsiye karşı önemli bir koruyucu etkiye sahiptir, ancak farklı bir partnerle düşük yapan nullipar kadınlar, primigravidlerle aynı risk altındadır. Bu bulgular, babanın antijene özgü toleransının ilk gebelikte indüklendiğini ve babanın antijene özgü toleransını indükleyen bu bellek T hücrelerinin sonraki gebelikte hızla genişleyerek gebelikte uyumsuzluk riskinin düşük olmasına neden olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik kanıtın ikinci parçası olarak, uzun süre semen maruziyeti preeklampsi riskini azaltır. Kısa bir cinsel birlikte yaşama süresi, preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilidir, ancak kondom kullanımıyla uzun süreli birlikte yaşama, preeklampsi riskini artırır (65).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) preeklampsinin insidansı ve şiddeti bakımından açık düzeyde ırk farklılıkları belgelenmiştir. Afro-Amerikalı kadınlarda, beyaz ırklı kadınlara göre preeklampsi insidansı daha fazladır ve anne ölüm oranı 3 kat daha fazladır. Bu artış, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki adaletsizlikler ve eşlik eden hastalıkların farklılığı ile alakalı olabileceği düşünülmüştür (66).

Annenin sigara içmesi, çeşitli olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ironik olarak, son otuz yılda sigara içenler arasında preeklampsi riskinin sürekli olarak sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Hem kohort hem de vaka kontrol çalışmaları, günde içilen sigara sayısının preeklampsi insidansı ve göreceli riski ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (67).

1.1.2.3. Preeklampsi Etyolojisi

Hastalığın tanımlanmasından bu yana yüz yılı aşkın bir zaman geçmiş olmasına rağmen patofizyolojisi ve etiolojisi konusundaki bilgiler oldukça kısıtlıdır (68). Preeklampsi tek bir bozukluk değil, ortak bir fenotip tarafından tanınan farklı varlıklardır. Preeklampsinin maternal, fetal ve plasental nedenleri tanımlanmıştır (36). Preeklampsinin etyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili herhangi bir teori, aşağıdaki özellikleri barındıran gebelerin gestasyonel hipertansif bozukluklar gelişimine daha hassas olduğunu gösteren gözlemleri dikkate almak zorundadır (1):

- İlk kez koryon villuslarla karşılaşanlar
- Çok fazla koryon villuslarla karşılaşanlar (ikiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi)
- Daha önce endotel hücre aktivasyonu ve inflamasyonu olanlar, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalık, renal hastalığı olanlar, immünolojik hastalıklar
- Gebelikte hipertansiyon gelişimi için genetik yatkınlığı olanlar

Preeklampsi gelişmesi için fetus gerekli değildir. Hastalık gelişimi için koryonik villuslar gereklidir ancak koryonik villusların intrauterin yerleşimli olması zorunlu değildir.

Günümüzde preeklampsi etyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen mekanizmalar 4 grup altında incelenebilir:

1. Anormal trofoblastik invazyona sahip plasental implantasyon
2. İmmünolojik Faktörler (Maternal, paternal(plasental) ve fetal dokular arasında immünolojik intolerans)
3. Endotel Hücre Aktivasyonu (Normal gebeliğin kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklere maternal uyumsuzluğu)
4. Genetik Faktörler ve Epigenetik Etki

1.1.2.3.1. Anormal Plasentasyon

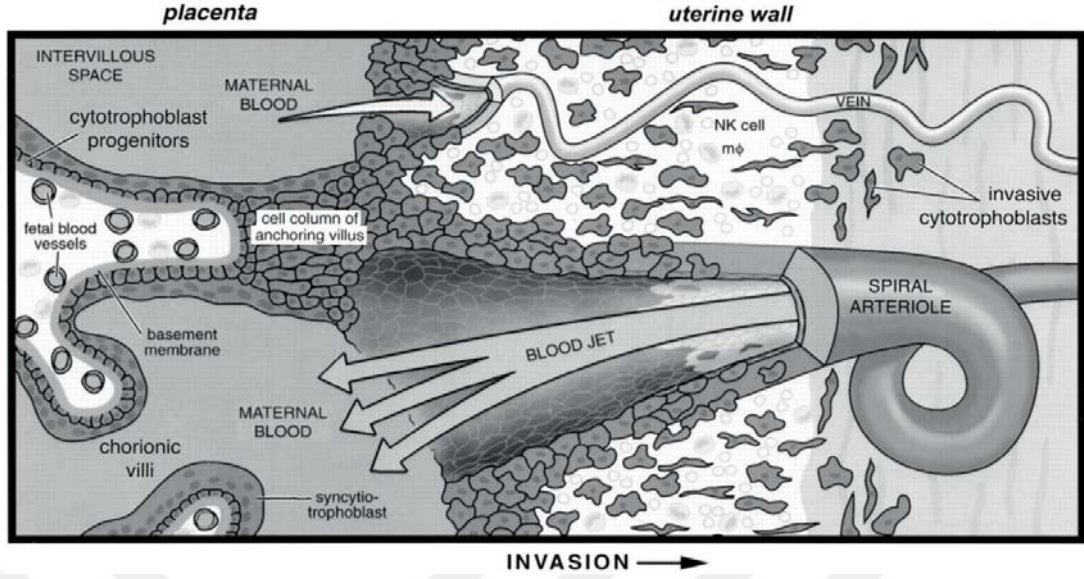
Preeklampsi, fetüs değil trofoblast dokusunun varlığını gerektirir (69). Örneğin fetüsün olmadığı hidatidiform mol'de preeklampsi gelişebilir (70). Plasentanın doğumu durumu hafiflettiğinden, plasenta preeklampsinin patofizyolojisinin merkezi olarak kabul edilmektedir (71).

Spiral arterler, progesteronun etkisi altında menstrüel döngüsünün ikinci yarısında gelişir. Endometrial/miyometrial sınırdaki radyal arterlerden kaynaklanırlar. Gebe olmayan uterusu kas duvarları ve arter endometriyuma nüfuz ettikçe azalan iyi gelişmiş bir elastik lamina vardır. İmplant edilmiş bir blastosist yokluğunda damarlar geriler ve sonunda menstrüel kanama sırasında kaybolur. İmplantasyonu takiben spiral arterler, gebeliğin ilk 22 haftasında aşamalı olarak yeniden şekillenir (72).

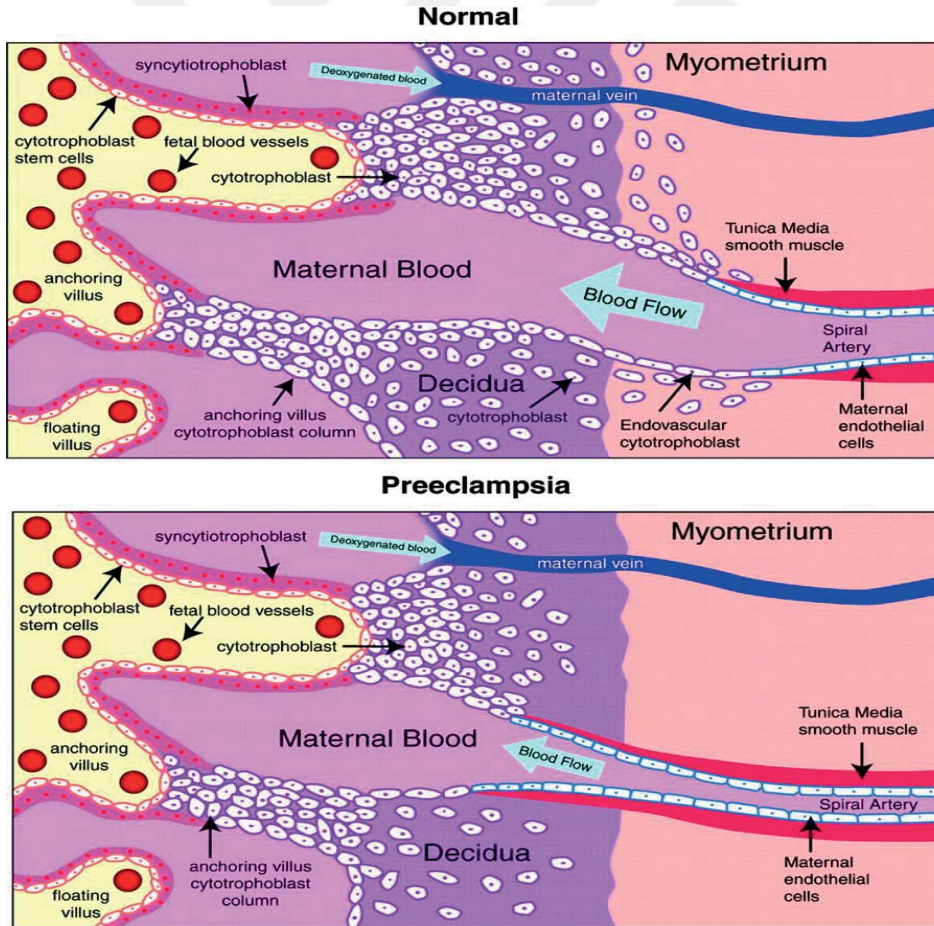
Gebelikte, fetoplasental ünitenin oksijen ve besin gereksinimini karşılamak için uterin kan akımı 10 kat artış gösterir. Bunun meydana gelebilmesi için, spiral

arterlerin fizyolojik değişime uğramasıyla uteroplazental arterler oluşmalıdır. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkarır ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltır (73).

Plasentanın büyük kısmı, maternal-fetal değişimin gerçekleştiği, koryonik villus adı verilen çok sayıda ağaç benzeri çıkıntıdan oluşur. Bu yapılar, villöz çekirdekte dolaşan fetal kan ile intervillöz boşlukta dolaşan anne kanı arasındaki besinlerin, gazların ve atıkların geçişine aracılık eder. Uteroplazental dolaşım, plasentadan ayrılıp uterus duvarına girerken invaziv/endotelial bir fenotip kazanan sitotrofoblastlar tarafından kurulur. Farklılaşma, çapa (anchoring) villuslarının stromal çekirdeğini çevreleyen tek bir katmanda bulunan sitotrofoblast progenitörlerinin bir hücre kolonu oluşturmak üzere göç etmesiyle başlar. Bu yapılar uterus duvarına tutunur ve alttaki desidual stromayı invaze eden hücreleri meydana getirir. İnvaziv sitotrofoblastlar, hem arteriyel hem de venöz dolaşımı birbirine bağlayarak uterus kan damarlarını bozar. intervillöz boşluğa. Ancak bu bağlantı yapıldıktan sonra venöz tarafın yeniden şekillenmesi durdurulur (74). Buna karşılık, sitotrofoblast kabuğu spiral arterlerin açıklıklarıyla temas ettiğinde, trofoblast hücreleri lümenlerine akar ve burada intraluminal tıkaçlar oluştururlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotelinin yerine geçer ve sonrasında medial elastik, musküler ve nöral dokunun yıkımıyla sonuçlanan medyanı istila eder. Trofoblast hücreleri damar duvarına birleşmiş olur ve son aşamalarda endotel astarı yeniden yapılandırılır (8). Bu süreç, bu damarların miyometriyal segmentlerinin üçte bir iç kısmını ve desiduanı kapsar. Maternal spiral arteriyollerin yeniden şekillenmesi ve plasental sitotrofoblast invazyonu Şekil 3’de gösterilmiştir (74).



Şekil 3. Maternal spiral arteriyollerin yeniden şekillenmesi ve plasental sitotrofoblast invazyonu (74).



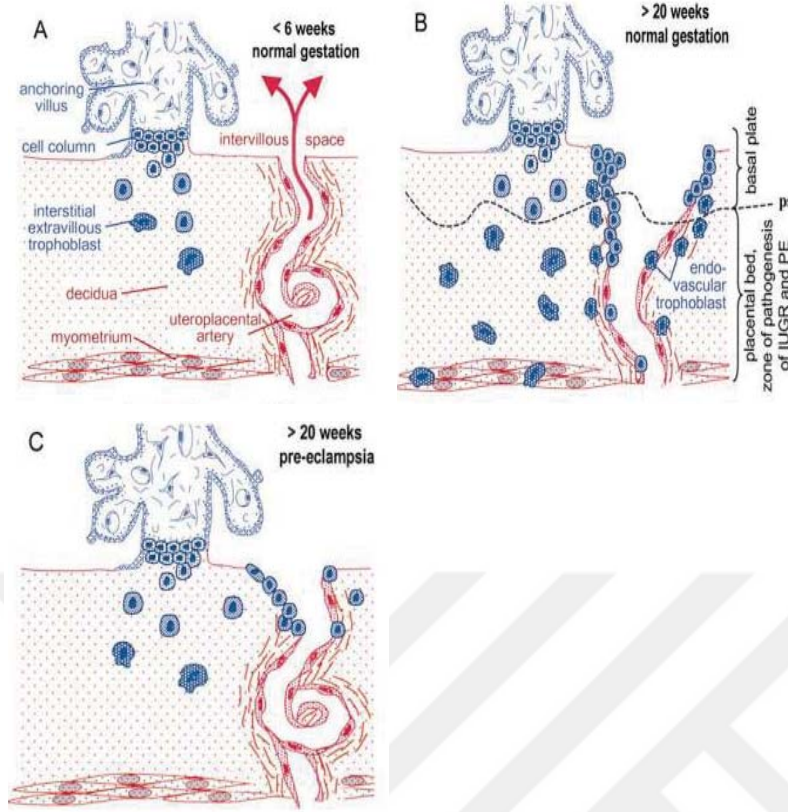
Şekil 4. Preeklampside anormal yerleşim (75).

Endovasküler trofoblast hücrelerinin kaynağı ve invazyon yolu tartışmalıdır. Bir görüş, spiral arterlerin interstisyel ve perivasküler trofoblast tarafından infiltre edildiği intravazasyonu destekler. Karşıt bir görüş, endovasküler trofoblastın spiral arterlere intervillöz boşluktan girdiği ve endotelin yerine geçmek ve damar duvarını infiltre etmek için kan akışına karşı göç ettiği ekstrasvazyondur (69).

Sonuç olarak invazyon sürecinin vasküler bileşeni, bu damarların kalibresinde çarpıcı bir artışla birlikte, endotel astarının ve spiral arterlerin kas elastik dokusunun çoğunun kaybını tanımlamak için kullanılan bir terim olan "fizyolojik değişikliklere" yol açar. Bu değişiklikler, fetüsün anneye yüklediği kan akışı talebindeki dramatik artışa hazırlık olarak meydana gelir. Netice olarak, bu damarlar küçük musküler arteriollerden düşük dirençli büyük kapasitanslı damarlara dönerek uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentaya kan akışını büyük ölçüde kolaylaştırır ve plasentaya kan akışının fetal büyümeye ayak uydurmasını sağlar.

Birkaç morfolojik çalışma, preeklampsi ile ilişkili hatalı trofoblast istilasını tanımlamıştır. Aynı numunede iki tür anormallik görülebilir. İlk olarak, uterus parankiminin trofoblast invazyonu eşit olarak yüzeyeldir ve vaskülatür invazyonu spiral arterlerin desidual kısımlarının ötesine geçmez, miyometriyal segmenti invaze edemez. Maternal damarlar, fizyolojik değişikliklerin tam spektrumundan geçmez. Böylece, bu damarların histolojik görünümü değişmez: endotel astarlarını ve kas duvarlarını korurlar. Myometrial segmentler anatomik olarak sağlam ve dilatasyonsuz kalır ve spiral arterlere adrenerjik sinir beslemesi sağlam kalır. Spiral arteriyoller muskuloelastik duvarın fibrinoid materyalle yer değiştirmesiyle oluşturulan büyük, kıvrımlı damar kanallarına dönüşemezler; bunun yerine nispeten dar çaplı, yüksek dirençli damarlar olarak kalır. Sonuç olarak, miyometriyal damarların ortalama dış çapı, normal gebeliklerdeki benzer damarlarınkinin yarısından daha azdır. İkincisi, trofoblast invazyonu gösteren damarların sayısı azalır. Plasental yatağın spiral arterlerinin yaklaşık %30 ila %50'si endovasküler trofoblast istilasından tamamen kaçır.

Bu bulgular, preeklampside gözlenen uteroplental kan akışındaki azalmayı ortaya koyabildikleri için özellikle ilgi çekicidir. Düşük plasental perfüzyon preeklampsi gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğundan, bu değişikliklerin meydana gelmemesi hastalık süreciyle oldukça ilgilidir (8, 70, 76).



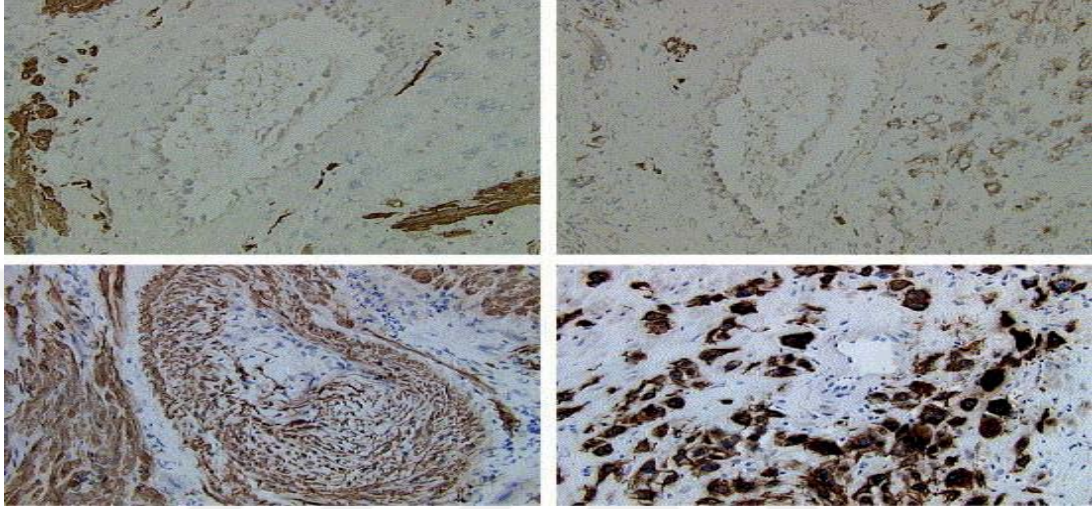
Mavi: fetal dokular. Kırmızı: anne dokuları. ps: bazal plakanın (yukarıda, plasentaya bağlı) plasenta yatağından ayrıldığı (doğumdan sonra uterusda kalan) plasenta ayrılma bölgesi. IUGR ve preeklampside endovasküler trofoblast invazyonunun başarısızlığının (C) plasenta yatağıyla sınırlı olduğunu ve plasantanın daha sonraki bazal plakasındaki uteroplasental arterlerin segmentlerini etkilemediğine dikkat edilmeli.

Şekil 5. Preeklampsi ve/veya IUGR'de gebeliğin 20. haftadan sonra (C) normal gebeliğin 20. haftasından sonra (B) 6. gebelik haftasından önce (A), insan gebeliğinde interstisyel ve endovasküler trofoblast istilasının şematik temsili (77).

Spiral arteriyollerin yüksek kapasiteli, düşük dirençli damarlar halinde yeniden şekillenmesi, ilk trimesterin sonlarında başlar, 18 ila 20. gebelik haftalarında sona erer (75).

Endovasküler sitotrofoblastların, spiral arterlerin lümenine girme süreci muhtemelen en az 4-6. gebelik haftasında başlar ve 10. haftada miyometriyal arterlere ulaşır. 10. haftada miyometriyal spiral arterlerin <%5'inde, ancak 16-18. haftalarda %32'sinde endovasküler sitotrofoblastlar tanımlanmıştır. Şekil 6 tam fizyolojik değişim geçirmiş bir miyometriyal spiral arter ile miyometriyal spiral arterin sağlam kaldığı bir preeklampsi vakası arasındaki kontrastı gösterir. Preeklampsideki başlıca kusurun endovasküler trofoblast invazyonu ile ilişkili olduğu, interstisyel trofoblast invazyonu

normal olduğu düşünülmektedir. Daha yeni çalışmalar, spiral arterlerin miyometriyal segmentlerinde endovasküler sitotrofo blastlar olmamasına rağmen, bol miktarda interstisyel sitotrofoblastlar olduğunu bulmuştur (78). İnterstisyel trofoblast yoğunluğu ve perivasküler trofoblast tarafından kritik olmayan vasküler yapılara yaklaşımı preeklampsi ve normal gebelikte benzer bulunmuştur (69).



Şekil 6. Anne ve bebek için sağlıklı bir sonuçla (üst paneller) ve 30 haftalık gebelik preeklampsi vakası (alt paneller) için term gebelikten elde edilen plasental yatak biyopsilerinin kriyoseksiyonları (78).

Kesitler desmin için immüno-lekelenmiştir (sol paneller) ve kontrol durumunda damar duvarının tahrip olduğunu, ancak preeklampsi durumunda sağlam bir spiral arter kas duvarının kaldığını göstermektedir. Sitokeratin için immüno-lekelenen paralel bir bölüm, bol miktarda interstisyel sitotrofoblast olduğunu, ancak endovasküler trofoblast bulunmadığını ortaya koymaktadır. Sitokeratin için immüno-lekelenen paralel kesitler (sağ paneller) bol miktarda interstisyel sitotrofoblasti, ancak preeklampsi vakasında endovasküler trofoblast olmadığını ortaya koymaktadır (78).

Hamilelik devam ettikçe, yetersiz plasental perfüzyon, sırayla, plasentada lipid ve proteinlerin modifikasyonlarına, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum stresine ve apoptoz/nekroza yol açabilen hipoksi-reperfüzyon tipi yaralanmalarla sonuçlanabilir (79).

Kusurlu derin plasantasyon, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlaması, preterm doğum, preterm prematür membran rüptürü, geç spontan abortus ve ablasyo plasenta dahil olmak üzere birçok gebelik komplikasyon yelpazesi ile

ilişkilendirilmiştir (12). Genellikle, spiral arterlerdeki defektif trofoblastik invazyonun şiddeti ile hipertansif hastalığın aralığı birbiriyle ilişkilidir (1).

Defektif trofoblast farklılaşması: Trofoblastın kusurlu farklılaşması, spiral arterlerin kusurlu trofoblast istilasından sorumlu olası bir mekanizmadır (80). İnsan plasental gelişimi sırasında, sitotrofoblast kök hücreleri farklılaşır ve uterusu istila eder (81).

Trofoblast invazyonu/farklılaşması, belirli sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, hücre dışı matris moleküllerinin, metaloproteinazların ve sınıf Ib majör histokompatibilite kompleks molekülünün, histokompatibilite lökosit antijeninin (HLA-G) ekspresyonunda değişiklikler gerektirir (75).

İnsan hamileliğinde, uterusu istila eden plasental sitotrofoblastlar, epitelyal orjinlerinin karakteristiği olan adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu down-regüle eder ve vasküler endotel hücreler tarafından eksprese edilen adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu up-regüle eder. Normal gebelikte, bu yol boyunca farklılaşmaya kendini adanmış hücreler, invazyonda rol oynayan (örneğin, integrin α_1 ve matris metaloproteinaz-9) ve maternal immün yanıtı modüle etmede rol oynayan (HLA-G) moleküllerin ekspresyonunu yükseltir. Vasküler invazyon süreci sırasında, İstilacı trofoblastlar yapışma molekülü ekspresyonlarını epitel hücrelerin fenotip özelliğinden (integrin α_6/β_4 , α_v/β_5 ve E-cadherin) endotel hücrelerin fenotip özelliğine (integrin α_1/β_1 , α_v/β_3 , PECAM ve VE-cadherin) değiştirir. Bu süreç “psödovaskülogenez” veya “vasküler taklit” olarak isimlendirilir. Preeklampside, analog hücreler (bundan sonra preeklampitik sitotrofoblastlar olarak anılacaktır), bu evreye özgü antijenlerin (integrin, kadherin ve Ig süper aile üyeleri dahil olmak üzere) normal seviyelerini ifade etmekte başarısız olur, bu da onların farklılaşma/istila etme yeteneklerinin bozulduğunu düşündürür (76, 82).

Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iskemi: Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem sebebi hem de sonucu gibi görünmektedir. Zayıf plasental perfüzyon, anormal plasental gelişim ve preeklampsinin birbiriyle olan nedensel ilişkisi aşağıdaki örneklerle desteklenmektedir:

- Preeklampsinin en azından bazı bulgularını başarıyla yeniden üreten hayvan modelleri, uteroplazental kan akışının mekanik olarak azalmasını içermiştir (83, 84).

- Damarsal yetmezlik ile ilişkisi olan hastalıklar (örneğin, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, renal hastalıklar, edinilmiş ve kalıtsal trombofililer) anormal plasentasyon ve preeklampsi ihtimalini yükseltir (85).
- Plasental kan akışını uygun şekilde artırmadan plasental kütleyi artıran obstetrik durumlar (örn., mol hidatidiform, hidrops fetalis, diyabet, çoğul gebelikler) göreceli iskemi ile neticelenir ve preeklampsi ile ilişki içerisinde (85,86).
- Preeklampsi, yüksek rakımlı yerlerde (>3100 metre) yaşayan kadınlarda daha çok görülmektedir (87).

Hipoperfüzyon ayrıca anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Anormal uterin vaskülatür, artmış gebelik yaşı ile beraber fetüse/plasentaya giden kan akışındaki normal artışa uyum sağlayamadığından, gebeliğin ilerlemesiyle hipoperfüzyonda daha da belirginleşme olur (73, 88).

İskemi ile uyumlu geç plasental değişiklikler arasında ateros (arteriyol duvarındaki lipid yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriyollerin sklerotik daralması ve plasental enfarktüs yer alır (76, 88-91). Bu lezyonların tümü preeklampsili hastalarda tek tip olarak bulunmasa da, hastalığın erken başlangıcı ve şiddeti ile bu lezyonların yaygınlığı arasında bir korelasyon var gibi görünmektedir (92,93).

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi, preeklampsinin patogeneğinde kritik bileşenlerdir ve maternal kan dolaşımına salındığında annenin endotelial hücre fonksiyonunu değiştiren ve preeklampsinin karakteristik sistemik belirtilerine ve semptomlarına sebep olan çeşitli faktörlerin plasental üretiminden sorumlu olmaları muhtemeldir (94-96).

1.1.2.3.2. İmmünolojik Faktörler

Normal plasentasyon, fetüs ve anne arasında immün toleransın geliştirilmesini gerektirir (97). Fetüs, maternal konakçıya yarı allograft oluşturur. Fetal reddi önlemek için hamilelik sırasında bir tolerans sistemi mevcut olmalıdır. Normal hamilelik sırasında böyle bir anne tolerans sistemi için çeşitli açıklamalar önerilmiştir. Gerçekten de, maternal T hücreleri, paternal alloantijenlere özgü geçici bir tolerans durumu

edinmiştir (98). ‘İmmün Maladaptasyon Hipotezi’, paternal kaynaklı DNA tarafından kodlanan proteinlerden türetilen yabancı fetal antijenlere karşı anormal bir maternal immün yanıtın preeklampsinin patogenezinde anahtar bir rol oynadığını varsayar (99).

Preeklampsi, ilk gebeliklerde, babalık değişikliğinden sonra veya gebelikler arasında uzun süre geçtikten sonra ve bariyer kontraseptif kullanan kadınlarda daha sık görülür. Ek olarak, cerrahi olarak elde edilen sperm yoluyla gebe kalan ve eşinin spermine hiç maruz kalmayan kadınlarda preeklampsi riski, eşinin spermine maruz kalan kadınlara göre 3 kat daha fazladır. Önceki bir normal gebelik, belirgin bir şekilde düşük preeklampsi insidansı ile ilişkilidir; Daha önce yapılmış bir küretaj bile bu açıdan bir miktar koruma sağlar. Bununla birlikte, eş değişikliği ile çoklu doğumun koruyucu etkisi kaybolur. Bu gözlemler, maternal immünolojik intoleransın preeklampsinin patogenezinde anahtar bir faktör oynadığı hipotezini desteklemektedir (97).

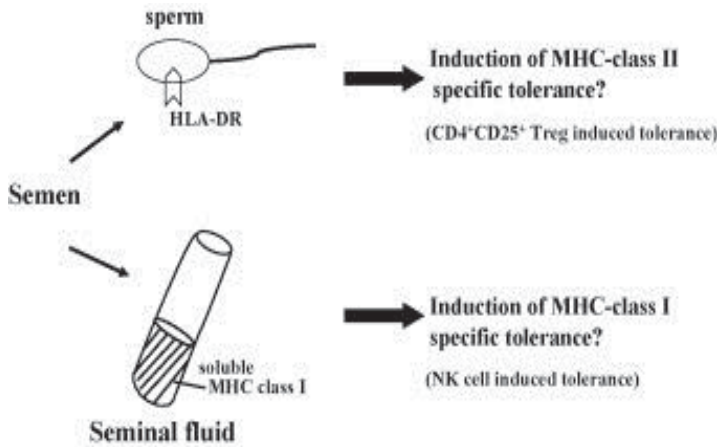
Preeklampsinin bağışıklık aracılı bir bozukluk olduğunu gösteren dolaylı bulgular da mevcuttur. Örneğin, plasental antijenik bölgelerde blok yapan antikorların oluşumunda bozukluk olması halinde preeklampsi riski belirgin olarak artış gösterir. Bu senaryoda, ilk gebelikler daha yüksek risk taşımış olacaktır. Tolerans bozukluğu, ayrıca paternal antijen yükün artması halinde, yani iki –‘çift doz’- paternal kromozom durumundaki risk artışını da açıklayabilir. Örneğin, molar gebeliği olan kadınlarda erken başlangıçlı preeklampsinin görülme oranı yüksektir. Ayrıca, trizomi 13’lü fetüs taşıyan gebelerin preeklampsi görülme oranı %30 ile %40 arasındadır. Bu faktörlerden biri olan çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz 1 geni 13.kromozomdadır. Tersine, aynı partnerden olan bir önceki gebelik gibi, daha önce paternal antijenlere maruz kalan gebeler preeklampsiye karşı immünizedir (1).

İnsan lökosit antijeni (HLA) geni olan HLA-G, yarı allojenik fetüsün maternal toleransında rol oynadığı düşünülen immünomodülatör özelliklere sahip, klasik olmayan bir HLA sınıf Ib molekülüdür. Hamilelik sırasında, HLA-G, fetal ekstrasvillöz sitotrofoblast hücreleri tarafından maternal-fetal arayüzde yüksek oranda eksprese edilir. İlk olarak, hamilelik sırasında dolaşımdaki çözünür HLA-G (sHLA-G) seviyeleri, komplikasyonsuz, başarılı gebelikleri olan kadınlarla karşılaştırıldığında, daha sonra PE yaşayan kadınlarda önemli ölçüde daha düşüktür (100). Bu

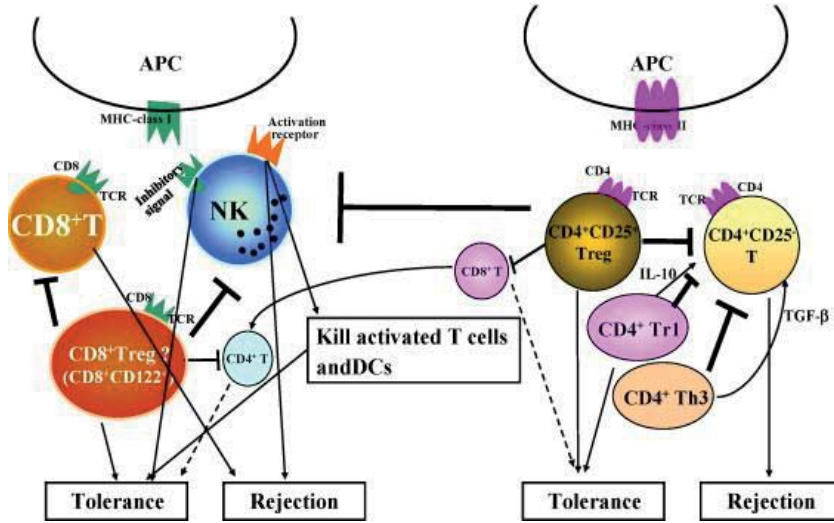
değişiklikler, preeklamps sendromunun 1. Evresinde hatalı plasental vaskülarizasyona katkıda bulunabilir (1).

Normal gebelikte: kompleks maternal immünoregülasyon, immüniteyi tip 2 sitokine dayalı hümmoral yanıtlara karşı eğilim gösterir ve tip 1 sitotoksik yanıtlardan uzaklaştırır ve periferik kan düzenleyici T hücresi: T helper tip 2 (Treg: Th17) hücrelerinin oranı önemli ölçüde artar. Ancak preeklampsde, inflamasyon daha belirgindir ve proinflamatuvar immün hücreler, normal gebelikleri olan kadınlarla karşılaştırıldığında uyarılara daha duyarlıdır ve Treg: Th17 eğriliği oluşmaz (101). Th2 hücreleri hümmoral immüniteyi düzenlerken Th1 hücreleri ise inflamatuvar sitokin sekresyonunu uyarır. Preeklamps gelişen gebelerde ikinci trimesterin erken dönemlerinden başlayarak, Th1 etkisi artar (1).

Seminal sıvıdaki çözünür MHC sınıf I antijenleri, vajinal epitel hücreleri veya rahim epitel hücreleri tarafından alınabilir ve bu antijenler baba MHC sınıf I antijenlerine toleransı indükleyebilir. Gerçekten de semen, antijen sunan hücrelerin dışı üreme sistemine akışını tetikler. Bu maruziyetler, hamilelikten önce baba MHC sınıf I antijenlerine karşı tolerojenik T hücrelerinin sayısını artırabilir. Sperm üzerinde eksprese edilen HLA-DR antijenleri, MHC sınıf II'ye özgü toleransı indükleyebilir (Şekil 7, Şekil 8). CD4 + CD25 + Treg hücreleri, MHC sınıf II antijene özgü toleransın indüklenmesinde ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. NK hücreleri ise MHC sınıf I'e karşı tolerans indüksiyonunda merkezi bir rol oynar (Şekil 7, Şekil 8). CD8 + Treg hücreleri ayrıca MHC sınıf I'e özgü toleransın uyarılmasında önemli bir rol oynar (Şekil 8) (98).



Şekil 7. Sperm üzerindeki HLA-DR ve çözünür MHC-sınıf I antijenleri, MHC-sınıf I veya sınıf II'ye özgü toleransı indükleyebilir (98).



APC: Antijen sunan hücre; TCR: T hücre reseptörü.

Şekil 8. MHC-sınıf I veya sınıf II'ye özgü tolerans veya T-hücreleri ve NK hücreleri tarafından reddedilme indüksiyonu (98).

APC'ler üzerindeki MHC-sınıf I antijenleri, CD8⁺T hücreleri ve NK hücreleri tarafından tanınır. NK hücrelerinin yüzeyinde hem inhibitör hem de aktivasyon reseptörleri bulunur. MHC-sınıf I antijenleri bir inhibitör reseptör tarafından tanındığında, hedef hücreler NK hücre saldırısından korunur. Öte yandan, hedef hücreler MHC-sınıf I antijenlerini kaybettiğinde veya yüzeylerinde birçok uyarıcı ligand ifade ettiğinde, aktivasyon sinyalleri engelleyici sinyalin üstesinden gelir ve reddedilme ile sonuçlanır.

CD8 + CD122 + Treg hücreleri, aktive edilmiş CD8 + T hücrelerini ve CD4 + T hücrelerini kontrol etse de, CD8 + CD122 + Treg hücreleri, CD8 + T hücrelerinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. CD8 + CD122 + Treg hücreleri, APC'lerin müdahalesi olmadan CD8 + T hücrelerinin aktivasyonunu düzenleyebilir. Öte yandan, CD4 + CD25 + T hücreleri esas olarak APC'lerin müdahalesi ile CD4 + T hücrelerini düzenler. Bu bulgular, CD8 + CD122 + Treg hücreleri ve NK hücreleri, MHC-sınıf I'e özgü toleransın uyarılmasında önemli roller oynar ve CD4 + CD25 + Treg hücreleri, IL-10 üreten CD4 + Tr1 hücreleri ve TGF- β üreten CD4 + Th3 hücreleri, CD4 + T hücrelerini kontrol eder. Aktivasyon, MHC-sınıf II'ye özgü tolerans indüksiyonu ile sonuçlanır.

NK hücreleri ve ekstravillöz trofoblast hücrelerinin birbiriyle olan etkileşiminin plasental implantasyonda düzenleyici rol aldığı varsayılmıştır. Maternal-

fetal arayüzde potansiyel alaka düzeyine sahip ek immün tolerans düzenleyicileri arasında özel bir CD4 T hücre alt kümesindeki regülatör T hücreleri (Treg'ler) inflamatuvar immün yanıtın azalmasına yol açarak fetüse karşı toleransın korunmasında en büyük katkıyı sağlayanlardır. Bu Treg hücreler, preeklampitik gebelerin sistemik kan dolaşımında ve plasenta yatağında azalmış gibi görünmektedir (102).

1.1.2.3.3. Endotel Hücre Aktivasyonu

Sitokinler hücrelerin fonksiyonlarına etki eden düzenleyici moleküllerdir. Feto-maternal bileşkede mevcut olan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin yapımı plasentanın normal bir şekilde oluşması ve gelişmesi için şarttır. Sitokin molekülleri birde endotelial hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alır. Preeklampsi etiopatogenezinde rol oynayan iki ana nokta, plasentanın oluşması ve yaygın endotel hücre aktivasyon ve disfonksiyonu, sitokinlerin etki ettiği yerlerdir. Preeklampsinin iki aşaması, doğuştan gelen bağışıklık sistemini farklı şekillerde içerir. İlk aşamada plasenta yatağına lokalize önemli bir unsur vardır. İkinci aşamada, yaygın bir sistemik yanıt baskındır.

Plasental yerleşim sırasında doğal öldürücü (NK) hücreler, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin lenfositleri, desiduada önemli bir rol oynar ve burada desidua inflamatuvar yanıtın önemli bir parçasıdır. Desiduada bulunan bu immün hücreler spiral arterlerin invaziv trofoblast tarafından infiltrasyonunu destekleyen sitokinleri salgılayarak plasantasyonu kolaylaştırdıkları görülmektedir. Bu lokal inflamatuvar yanıt, normal plasantasyonun önemli bir özelliğidir ve gebeliğin erken döneminde ortaya çıkar. Sitokin salınımindaki bozukluk plasentanın oluşma aşamasında problemlere yol açarken, diğer taraftan yaygın endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar ve böylece preeklampsi tablosunun oluşmasına sebep olabilir. Ancak bu bölümün odak noktası, geç gebelikte ve preeklampside mevcut olan sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı endotel aktivasyon ve disfonksiyonu olacaktır. Preeklampsi sendromu, sistemik maternal endotelial hücre disfonksiyonu veya aktivasyonunun neden olduğu dolaşım bozukluklarının toplamından kaynaklanır. Örneğin endoteldeki patolojik değişiklikler böbrekte preeklampsinin spesifik renal lezyonu olan glomerüler endoteliozis olarak görülebilir (103). Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarındaki tonusu, damar yüzeyindeki antitrombotik özelliği, lökosit ve

trombositlerin adezyonundaki düzenlenmeyi ve permeabiliteyi sağlamaktadır (104). Preeklampitik gebeliklerde sistemik vasküler disfonksiyon mekanizmaları, vasküler hücrelerde daraltıcı ve dilatör üretimindeki bir dengesizliği, daraltıcı uyarılara aşırı duyarlılığı, azalmış endotel bağımlı genişlemeyi ve oksidatif stresi içerir (105).

Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunun mekanizmaları henüz belirsiz olsa da, maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonunun bu sürece katkıda bulunduğunu düşündüren önemli kanıtlar vardır (106). Preeklampsisi sırasında doğuştan gelen bağışıklık sisteminin normal gebelikle karşılaştırıldığında daha da aktive olduğu artık iyi bilinmektedir. Monositlerin aktivasyonu, CD11b, ICAM-1 ve CD14 gibi inflamasyonla ilişkili adezyon moleküllerinin artan ekspresyonu ile gösterilmiştir. Preeklampsisi sırasında monositlerin daha fazla aktivasyonunda birçok faktör rol oynayabilir. Monositleri aktive eden bu faktörler, preeklampitik plasentadan artan miktarlarda salınan anti-anjiyogenik faktörler, plasental mikropartiküller veya ATP gibi stresli plasentadan türetilir (107).

Yapılan çalışmalar, plasentadan türetilen faktörlerin [antianjiyogenik faktörler, mikropartiküller (MP), hücresiz nükleik asitler] anne dolaşımına salındığını ve endotel hücrelerinin salgılama kapasitesini değiştirmek için vasküler duvar üzerinde hareket ettiğini ve vasküler düz kas hücrelerini daraltıcı ve gevşetici uyarılara cevap verme yeteneğini değiştirdiğini göstermiştir. İskemik değişikliklere veya diğer tetikleyici etkenlere yanıt olarak dolaşıma salgılanan plasenta kaynaklı faktörlerin, olaylar zincirini nasıl başlattığı ve periferik arterlerin disfonksiyonunu indüklediği kesin moleküler yollar tam olarak anlaşılmamıştır. Kanıtlar, plasentadan türetilen faktörlerin, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını indüklemek ve vazoaaktif maddelerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini değiştirmek için endotel hücreleri üzerinde etki ederek vasküler inflamasyonu ve vazokonstriksiyonu teşvik ettiğini göstermektedir. Plasenta kaynaklı sinsityotrofoblast mikropartiküllerin nötrofilleri aktive ettiği ve preeklampside endotel disfonksiyonunun aracısı olabilen süperoksit radikallerinin üretimini indüklediği gösterilmiştir (105). Bununla birlikte, monositler sadece fenotipik olarak aktive olmakla kalmaz, aynı zamanda normal gebeliğe kıyasla artan miktarlarda serbest oksijen radikalleri üretirler ve sitokin üretimleri de normal gebe kadınlardan alınan monositlere kıyasla farklıdır.

Preeklampitik kadınların plasentasında TNF- α , IL-1 β , IL-18 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin upregülasyonu gözlenmiştir. Öte yandan, preeklampitik kadınların plasentasında anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Preeklampitik plasentadaki bu artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri, preeklampitik hastalarda bu sitokinlerin dolaşımdaki artan düzeylerinden sorumlu olabilir. Bu sitokinler monositleri de aktive edebilir. Monositlerin kendileri güçlü sitokin üreticileri olduklarından, monositlerin plasental faktörler ve sitokinler tarafından aktivasyonu, sırayla monosit aktivasyonunun kısır döngüsüne ve preeklampside monosit aktivasyonunun kalıcı olarak artmasına yol açan sitokin üretimine neden olabilir (107).

Yapılan çalışmalarda preeklampsili gebelerde ayrıca IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IFN- γ , Transforming Growth Faktör- β (TGF- β) ve CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (108). IL-2'nin (T hücre yolunda önemli bir sitokin) plazma seviyeleri de preeklampside yükselir. Bu Th1 sitokinlerinin kaynağı desidual lökositler olabilir. Preeklampside desidual IL-2 üretimi artar, bu da uterus büyük granüler lenfositlerin artan proliferatif ve sitotoksik aktivitelerine ve lenfokinle aktive olan öldürücü hücrelere dönüşmesine yol açabilir. Disfonksiyonel endotelial hücreler aktivasyona uğrar ve inflamatuvar hücrelerin adezyonuna aracılık eden lökosit-endotelial adezyon molekülleri üretir. Bu indüktif süreçte, inflamatuvar hücreler ve aktive edilmiş endotelial hücreler tarafından üretilen sitokinler aracılık eder. Preeklampside artan IL-6 ve IL-1 reseptör antagonist seviyeleri, bu adezyon moleküllerinin yüksek konsantrasyonları ile ilişkilidir. Preeklampside dolaşımdaki serbest yağ asitleri, klinik hastalığın başlangıcından 15 ila 20 hafta önce artar. TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın adiposit lipolizini indüklediği, de novo hepatik yağ asidi sentezini desteklediği ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezi bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle preeklampsideki lipid değişiklikleri sitokin etkilerini yansıtabilir. Serbest yağ asitleri, muhtemelen albuminin toksisite önleyici aktivitesini azaltarak endotelial prostasiklin ve nitrik oksit üretimini bozabilir. Lipid peroksitler ve oksijensiz radikaller oldukça reaktif ve çok zararlı bileşiklerdir. Normal gebelikte lipid peroksitler artar, ancak antioksidanlar da toksik etkilerini dengelemek için artar. Ancak preeklampsili kadınlarda dolaşımdaki lipid peroksit seviyeleri artar, ancak net antioksidan aktivite azalır. Aktive lökositler, preeklampside oksijensiz radikallerin ana

kaynaklarından birini sağlayabilir (109). Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi, antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aştığında ortaya çıkar (110).

Preeklampsi etyolojisi serbest radikal kaynaklı hücrelerin, lipidlerin ve proteinlerin hasarı ile ilişkilidir (110). Reaktif oksijen türleri (ROS), lipidleri, DNA'yı ve proteinleri içeren hücre içi zincir reaksiyonlarını tetikler ve hücre bütünlüğü, enzim fonksiyonu ve genomik stabilite kaybına yol açarak hücreler için toksiktir (103). ROS ile uyarılmış hasar, hücre içi kalsiyumun yükselmesine, DNA zincirinin kırılmasına ve baz modifikasyonuna veya proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonuna neden olabilir. Birleşmemiş mitokondride aşırı süperoksit üretimi, apoptoza ve hücre ölümüne yol açan kaspaz yolunun aktivasyonuna yol açabilir. ROS, aynı zamanda, maternal lökosit ve endotel hücre aktivasyonunda rol oynayan sinsityotrofoblast fragmanlarının deportasyonuna yol açabilecek apoptotik yolları da uyarır. Plasental lipid peroksidasyon ürünlerinin maternal dolaşıma salınması da maternal inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir. Lipid peroksitler ayrıca vasküler düz kasın kasılmasını uyarabilir ve bu nedenle doğrudan maternal vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir (110). Oksidatif stresin diğer bir sonucu plasental aterosiste görülen lipid-yüklü makrofaj köpük hücreleridir. Lipid peroksitler sistemik vasküler endotele hasar veren toksik radikaller oluşturarak, bu hücrelerdeki nitrik oksit üretiminde değişikliklere ve prostoglandin dengesinde bozulmaya yol açar (1).

Hasar görmüş ya da aktive endotel hücrelerinin anjiotensin II, tromboksan A2 (TXA2), endotelinler gibi vazokonstriksiyon yapan ajanlara karşı duyarlılığı artarken, prostasiklin, nitrikoksit (NO) gibi vazodilatasyon yapan ajanlara ise karşı ise duyarsızlaşır (111, 112). Endotel bağımlı dilatasyonun başarısızlığı, hipertansiyon gelişimine ve yoğun vazokonstriksiyona kayıtsız organlarda hipoperfüzyona yol açmasına katkıda bulunabilir (104).

Endotel disfonksiyonu, PE'nin tüm majör semptomlarına (hipertansiyon, ödem, proteinüri, uygun olmayan trombosit agregasyonu) katkıda bulunur. Endotel hücrelerinin hem kan bileşimini algılayarak vasküler işlevi kontrol etme hem de su, iyonlar, proteinler ve hücrelerin kandan damar duvarına hatalı hareketine fiziksel bir bariyer sağlama konusundaki temel fizyolojik fonksiyonlarının preeklampside artık işlevsel bir şekilde çalışmaması olasıdır. Bu durumda, kesme kuvvetleri nedeniyle azalan oksijen gerilimi ve mekanik stres gibi uyaranlara yanıt olarak anjiyogenez ve

vazodilatasyon artık yeterli olmayacaktır. Böbrekte, glomerüler endotel hücreleri sıklıkla bariyer fonksiyon bütünlüğünü kaybeder (tipik pencerelerinin ötesinde) ve idrara protein hareketine patolojik olarak izin verir. Aşırı endotelial tek tabakalı bariyer yıkımı vakalarında, kan-beyin bariyerinde proteinlerin ve iyonların uygunsuz hareketi nöbetleri teşvik edebilir, şiddetli olmasa da, aynı etkiler vücudun diğer kısımlarında ortaya çıkabilir ve ekstremitelerde ödem ile sonuçlanabilir. PE'deki endotelial disfonksiyonun ikincil bir sonucu genellikle hasarlı endotelial hücrelerden trombotik faktörlerin salınması ve hasarlı dokuya artan lökosit trafiği nedeniyle hiperpıhtılaşmadır (113). Bütün bu bulgular preeklampsideki endotel hücre aktivasyonunun artan inflamatuvar yanıtı sekonder gerçekleştiğini gösterir.

1.1.2.3.4. Genetik Faktörler

Preeklampsia hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenen çok faktörlü bir hastalıktır. Epidemiyolojik araştırmalar sürekli olarak preeklampsie ailesel bir yatkınlık gösterse de, durumun altında yatan genetik temel hala belirsizdir (114). Aşağıdaki gözlemler, preeklampsie genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir:

- Preeklampşik annelerin kızlarında preeklampsia riski %20 ile %40, kız kardeşlerinde %11 ile %37, ikiz kardeşlerinde %22 ile %47 arasında olduğu belirlenmiştir (1). Preeklampşik kadınların kızları ve kız kardeşleri arasında nispeten yaygın olduğunu yansıtan bu aile çalışmaları preeklampsinin genetik bir bileşen olduğunu kanıtlar (115).
- Bir preeklampşik gebeliği olan erkeklerin, başka bir kadında preeklampşik gebeliğe sahip olma olasılığı neredeyse iki kat daha fazladır (116).
- Bir önceki gebelikte preeklampsia geçirmiş kadınlarda preeklampsia riski yedi kattan fazla artar (59).

Bu kalıtsal yatkınlığın sebebi, muhtemel olarak tüm organ sistemlerinde sayısız enzimatik ve metabolik fonksiyonların kontrolünü yapan yüzlerce – hem maternal hem de paternal- genin birbirini etkilemesidir (1).

Preeklampsie yatkınlığın %50'den fazlası genetik faktörlere bağlıdır ve fetal genetik faktörler etkisi ile çiftin neden olduğu kombine etkiler maternal genetik etkiler kadar önemlidir. Preeklampsia sorumluluğundaki varyansın %35'inin maternal genetik etkilere atfedilirken, %20 fetal genetik etkilere (maternal ve paternal genetik etkilerin

benzer katkısıyla), %13 çift etkisine, %1'den az paylaşılan kardeş ortamına ve %32 ölçülemeyen faktörlere bağlıdır (117).

Çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ve Flt-1 için genler, 13. Kromozomdadır. Bu kromozomun fazladan bir kopyası (örneğin, trizomi 13) bulunan fetüsler, bu gen ürünleri normal muadillerine göre daha fazla üretmektedir. Aslında, trizomi 13'lü fetüs taşıyan gebelerdelerde preeklampsisi görülme sıklığı, diğer tüm trizomiler veya kontrol grubundaki gebelerle kıyaslandığında büyük ölçüde artmıştır (118) Ek olarak, bu kadınlarda periferik kandaki sFlt-1'in PlGF'ye oranı önemli düzeyde artar, bu durum preeklampsisi riskinin artmasından sorumludur (119).

Genetik tarama, preeklampsinin önlenmesi/tedavisinde potansiyel olarak ilk adım olabilir ve preeklampsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamamızı artırabilir. Şu anda, preeklampsisi gelişimi ile ilgili 60'tan fazla aday gen tanımlanmıştır ve preeklampsinin patofizyolojisine dayalı olarak birkaç aday gen grubu ayırt edilmiştir. En sık araştırılan genler aşağıda yer almaktadır;

- **Pıhtılaşma ve fibrinoliz ile ilgili genetik varyantlar:** Faktör V Leiden, Metilentetrahidrofolat redüktazda (MTHFR), Pıhtılaşma faktörü II'nin (F2) varyantı geni (protrombin olarak da bilinir), Serpin peptidaz inhibitöründeki (SERPINE1) varyantı, (SERPINE1 geni, önemli bir fibrinoliz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) proteinini kodlar)
- **Renin-anjiyotensin sisteminde kan basıncının düzenlenmesinde yer alan genetik varyantlar:** Anjiyotensinojen varyantları (AGT), anjiyotensin II reseptör tip 1'in (AT1R), anjiyotensin konverting enzimin (ACE)
- **Oksidatif stresle ve vazodilatasyon düzenleyici genlerle ilgili genetik varyantlar:** Nitrik oksit sentaz 3'teki üç varyant (NOS3)
- **Enflamasyonla ilgili genetik varyantlar:** Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA4), sitokin tümör nekroz faktörü alfa'yı (TNF- α) kodlayan gen
- **Lipid metabolizmasında rol oynayan genetik varyantlar:** Lipoprotein lipaz (LPL) genindeki varyantlar, Apolipoprotein E (APOE)
- **Diğer yollarda yer alan genetik varyantlar:** Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) genindeki iki varyant, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) genindeki varyantı

Ancak, yapılan bir çalışmada, β -adrenoseptör, EDN1, ICAM - 1, INHA, STOX1 ve TNF genlerinin genetik polimorfizminin preeklampsi oluşumuna katkısının az olduğunu ileri sürülmüştür. Görünüşe göre preeklampsi, çevresel faktörler, gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinden etkilenen poligenik kalıtım kalıplarına sahip bir hastalıktır. On yılı aşkın bir süredir yapılan moleküler genetik araştırmaların, preeklampsi için evrensel olarak kabul edilmiş tek bir yatkınlık genini tanımlayamadığı kabul edilmelidir (115, 120).

1.1.2.4. Preeklampside Patogenez

1.1.2.4.1. Vazospazm

Sistemik endotel aktivasyonu vazospazma, direncin artmasına ve sonra da hipertansiyona neden olur (1). Endotel hücreleri, nitrik oksit gibi vazorelaxing faktörleri salgılar ve vasküler tonus ve geçirgenliğin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Preeklampside, direnç arterlerinde endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin işlevinin azaldığı bulunmuştur. Subendotelyal bölgedeki yapı değişiklikleri ve/veya endotelyal hücrelerin düzensizliği nedeniyle trombosit ve fibrinojen gibi kan bileşenleri endotel hücrelerine yapışır ve/veya tunika ortamına sızar. Endotel bileşke proteinleri de bozular. Preeklampsili kadınlarda omental rezistans arterlerindeki subendotelyal bölgede ultrastrüktürel değişiklikler meydana gelir. Yapılan elektron mikroskopik incelemede, preeklampsili kadınlardan alınan omental dirençli arterlerde internal elastik lamina kalınlığının düzensiz olduğu gösterilmiştir. Örneğin bazı yerlerde kalın veya ince, bazı yerlerde ise süreksizdir. Buna karşılık, normotansif gebe kadınlardan alınan omental rezistans arterlerinde internal elastik laminanın kalınlığı sabittir. Ayrıca, preeklampsili kadınlar, daha kalın internal elastik lamina daha fazla kolajen benzeri lif içeriyordu (121).

Vazospazm ve azalmış kan akımı nedeniyle çevre dokularda sitotoksik ödem, iskemi ve nihayetinde doku enfarktüsü meydana gelir. Bu tür ödemler yeterince şiddetli ise hücresel iskemi ve geri dönüşümsüz hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Böylece preeklampsi sendromuna has end-organ disfonksiyonlarına sebep olacaktır (122).

1.1.2.4.2. Endotel Hücre Hasarı

Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarındaki tonusu, damar yüzeyindeki antitrombotik özelliği, lökosit ve trombositlerin adezyonundaki düzenlenmeyi ve permeabiliteyi sağlamaktadır (104). Endotelial hücre hasarı vazorelaxing ajanların sentezini azalttığı, vazokonstriktörlerin üretimini arttırdığı, endojen antikoagülanların sentezini bozduğu ve prokoagülan üretimini arttırdığı için, bu hücrelerin preeklampsinin patofizyolojisinde rol oynaması muhtemeldir. Aslında, endotel hücre hasarının kanıtı, preeklampsinin en karakteristik morfolojik lezyonu olan glomerüler endotelyozis tarafından sağlanır. Bu hipotez için ek destek, dolaşımdaki fibronektin (hasarlı endotelial hücrelerden salınabilen) düzeylerinin arttığını ve preeklampsi kadınların kanında bulunan faktör VIII antijeninin arttığını gösteren raporlardan elde edilir. Yetersiz perfüze plasenta dokusunun endotel hücrelerine zarar veren sistemik dolaşıma bir faktör(ler) salar (123). Benzer şekilde preeklampsili kadınların plazmasında çoklu sinerjistik vazooaktif faktörlerin etkileri mevcuttur (124).

Diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi önceden var olan hastalıklar preeklampsisi için bilinen risk faktörleridir, bu durum hastalarıkılara bağlı önceden var olan vasküler endotel hücre hasarı ile ilişkilidir. Endotel sağlığı zayıf olan kadınların orta trimester kan basıncı sağlıklı olan kadınlara göre daha yüksetir. Bu, vazodilatörlerin üretimini azaltarak ve/veya vazokonstriktörlerin üretimini artırarak kan basıncını ve preeklampsisi riskini artırır. Preeklampsisi geçirmiş kadınlar, metabolik sendrom ve ardından kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından daha yüksek risk altında olabilir. Bu artan risk, preeklampsinin kendisinin etkilerinden kaynaklanmayabilir, bunun yerine vasküler risk faktörlerine sahip kadınların preeklampsisi geçirme olasılığının daha yüksek olduğu gerçeğini yansıtır olabilir (125).

1.1.2.4.3. Artmış Vazopressör Yanıt

Komplike olmayan gebelikte, artan anjiyotensin-II (A-II) üretimi ile renin anjiyotensin sisteminin (RAS) up regülasyonu vardır, ancak vazopressör etkilerine duyarlılığı azalır. Preterm preeklampsisi geliştiren kadınların hamilelik öncesi Anjiotensin-II seviyeleri daha yüksektir ve hamilelik sırasında diğer hamilelik

sonuçları olan kadınlara kıyasla daha küçük bir artış vardır. Preeklampsi, dolaşımdaki daha düşük RAS bileşenleri, ancak A-II'ye daha yüksek duyarlılık ile ilişkilidir (126). Preeklampitik hastalar, anjiyotensin ve norepinefrin infüzyonlarına karşı artan duyarlılık gösterir (127).

Preeklampsi patofizyolojisinin merkezinde birçok prostoglandinin bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle normal gebelikte görülen pressör yanıtsızlığı, kısmen de olsa endotelde prostoglandin sentezi aracılığı ile olan damar duyarlılığının azalmasına bağlıdır. Endotelial hücre disfonksiyonu; nitrik oksit (NO), PG E2 ve PG I2 gibi bazı vazodilatasyon yapan mediyatörlerin salınımını bozabilir. Endotelde üretilen PGI2 fosfolipaz A2 aracılığıyla meydana gelir. PGI2, reseptör aracılı siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı mekanizmalar yoluyla vasküler düz kas gevşemesini indükleyen araziidonik asit metabolizmasının bir ürünüdür. TxA2, trombositlerde ve endotel hücrelerinde üretilen prostaglandin H sentazdan (PGHS) türetilen bir araziidonik asit metabolitidir. TxA2'nin vasküler düz kas üzerindeki daraltıcı etkilerine, prostanoit heterotrimerik G protein-bağılı reseptörler ailesinin bir üyesi olan TxA2 (TP) reseptörü aracılık eder. TxA2'nin preeklampsi ile ilişkili artmış vazokonstriksiyonda bir rol oynadığı düşünülür ve dolaşımdaki TxB2 seviyeleri (bir TxA2 metaboliti) preeklampsili gebeliklerde önemli ölçüde artar. TxA'nın vazokonstriktör etkileri, Ang II ve ET-1'in vazokonstriktör etkilerini güçlendirme yeteneği ile güçlendirilir. NO ve PG I2, TxA2 (TP) reseptör duyarsızlaştırma yoluyla TxA2'nin hareketlerini inhibe eder; ancak preeklampsili gebeliklerde NO ve PGI 2 üretimi bozulduğu için durum böyle değildir. Preeklampside prostasiklin (PG I2) yapımında azalma olurken, Tromboksan A2 sekresyonunda artış olur. Tromboksan A2 (TX A2)/PG I2 oranının artısının net sonucu anjiotensin II infüzyonuna duyarlılığın artışı ve nihayetinde vazokonstriksiyondur. Preeklampsili gebeliklerde gözlenen azalmış endotel bağımlı gevşeme, kısmen nitrik oksit (NO) ve prostasiklinin (PG I2) azalmış biyoyararlanımına bağlanmaktadır (1, 105).

Nitrik oksit, NO sentazları (NOS) olarak adlandırılan bir enzim ailesi tarafından L-arginin amino asidinden sentezlenir. Nitrik oksit, orijin hücrelerinden yakındaki hedef hücrelere hızla difüze olan, küçük bir lipofilik moleküldür. Endotel hücrelerinde üretilen NO, cGMP'nin aktivasyonu yoluyla güçlü bir vazodilatatör görevi görür. NO ayrıca, vasküler sistemde endotelin ve tromboksan (TXA2) üretimini

inhibe etme, prostasiklin (PGI₂) üretimini uyarma, trombosit agregasyonunu inhibe etme, VCAM-1 ve fibronektin üretimini inhibe etme ayrıca LDL oksidasyonunu inhibe etme ve düz kas proliferasyonu gibi başka yararlı etkilere sahiptir. Ayrıca anjiyogenez ve insülin sekresyonu ve duyarlılığının bazı yönleri için gerekli olabilir. Vasküler endotelial hücreler, esas olarak sadece NO üretimi ile değil, aynı zamanda prostasiklin ve endotelden türetilen hiperpolarize edici faktör (EDHF) tarafından da sürdürülen bir tonik dilatör tonu sağlar. Ayrıca bu maddeler lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına yapışmasını ve göçünü engeller (129, 130).

Gebelik, artan periferik vazodilatasyon ile sürdürülen önemli hemodinamik adaptasyonların olduğu fizyolojik bir durumdur. Normal gebelik, fetüsün büyümesini ve gelişimini desteklemek için derin anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerle karakterize edilir. Gebelik sırasında gözlenen hemodinamik değişiklikler şunlardır: artan kan hacmi, kalp hızı, kalp debisi ve azalmış periferik vasküler direnç. Kalp debisi ve plazma hacmindeki bu artışlara rağmen, normal gebelik sırasında kan basıncı düşer. Periferik vasküler dirençteki düşüşün nedenleri tam olarak ortaya konmamıştır ancak artan prostasiklin ve NO üretimi ile ilişkilendirilmiştir (128). Preeklampitik hastalarda insan umbilikal damarlarının endotel hücreleri tarafından nitrik oksit salınımı azalmıştır (129) Nitrik oksit sentezinin inhibe olması ile ortalama arter basıncı yükselir, kalp atım hızı düşer ve vazopresörlere karşı gebeliğin sebep olduğu duyarsızlık tersine döner (1).

Yapılan bir çalışmada, preeklampside gözlenen presörlere karşı artan kasılma tepkisinin, eNOS fonksiyonunu inhibe ederek etki eden artan dolaşımdaki sFlt-1 tarafından indüklenen ikincil bir fenomen olduğu gösterilmektedir. Bu bulgular, kanser deneklerinde VEGF yolu inhibitörü ile ilişkili hipertansiyonda belirtilen NO üretimindeki bozulma ile de tutarlıdır (131).

Preeklampsili kadınlarda ET-1'in yüksek dolaşım seviyeleri bildirilmiştir. ET-1, vasküler düz kas ve endotelial hücrelerde eksprese edilen ET reseptörü A (ETA) ve ET reseptörü B'nin (ETB) aktivasyonu yoluyla etkilerini iletir. ET A'nın aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyonu indüklerken, endotelial hücrelerde ETB aktivasyonu NO ve PGI₂ salınımını indükleyerek vazodilatasyona neden olur ve ET-1 klirensini kolaylaştırır. Preeklampside ET-1 üretimi ile reseptör eylemleri arasında bir dengesizlik vardır ve bu da vazokonstriktif bir durumu destekler (105).

1.1.2.4.4. Anjiojenik ve Antianjiojenik Proteinler

Plasenta, maternal ve fetal komponentleri ayıran bariyer boyunca besinlerin ve metabolik atıkların aktif taşınmasına aracılık eden oldukça özelleşmiş geçici bir organdır. Maternal ve fetal vasküler ağlar, büyüyen fetüsün artan oksijen ve metabolik taleplerini destekler. Sağlıklı gebelik sonucu, normal plasenta vasküler gelişimini gerektirir, bunun başarısızlığı preeklampsi gibi tehlikeli bir gebeliğe yol açar (132).

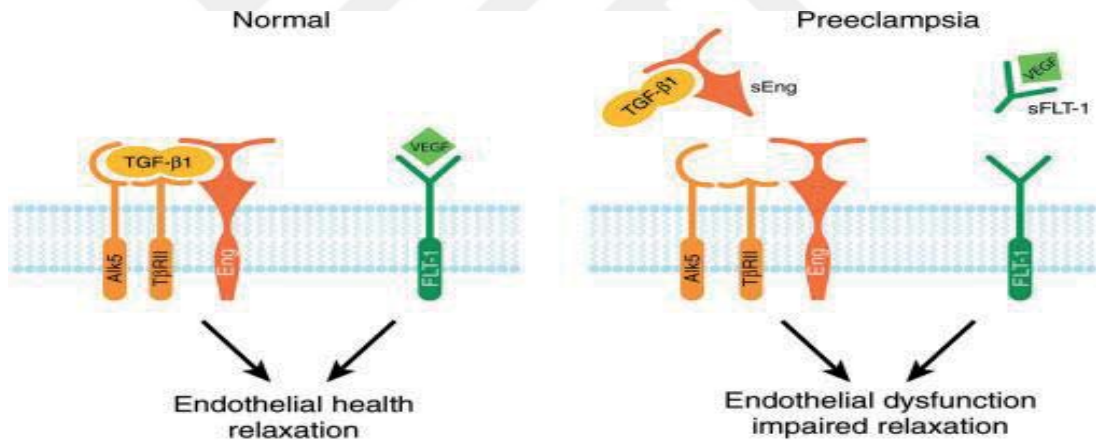
Plasental damar gelişimde önemli bir rol oynayan Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PlGF) anjiyojenik ve vazoaaktif özelliklere sahiptir. Plasental ve maternal sistemik damar yapılarının işlevini modüle ederler (105). Anormal plasantasyonun, plasenta tarafından pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörlerin üretimindeki bir dengesizlik ile ilişkili olabileceği tarif edilmiştir (133). İleride preeklampsi meydana gelecek hastalarda vaskülogenez döneminde, uteroplasental ara yüzde artan hipoksi tarafından uyarıldığı düşünülen ve trofoblastik dokulardan maternal dolaşıma salındığı bilinen en az 2 antianjiyojenik peptid çok fazla üretilir. Bunlardan biri soluble fms -benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) diğer ise soluble endoglinidir (sEng). Bu durum anjiyojenik imbalans olarak isimlendirilir (134).

sFlt1, VEGF reseptörü 1'in (VEGFR1) çözünür formudur. Bu protein, plasental büyüme faktörünün (PlGF) ve vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) reseptör bağlama bölgelerine yapışarak, bunların hücre yüzeyindeki endotel reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek proanjiyojenik etkilerini antagonize eder, böylece endotel disfonksiyonunu indükleyerek etki etmiş olur. Çok sayıda çalışma, preeklampsili gebeliklerin plasentalarında artmış sFlt1 ekspresyonu ve serumda artmış sFlt1 düzeyi tanımlamıştır. Daha da önemlisi, preeklampsi kliniğinin başlangıcından aylar önce maternal serumda sFlt-1 konsantrasyonları artmaya başlar. sFlt-1 seviyesindeki artışa paralel olarak klinik preeklampsi sırasında ve hatta başlangıcından önce dolaşımdaki serbest PlGF ve serbest VEGF konsantrasyonlarında azalma kaydedilmiştir (133, 135).

Gebe farelerde sFlt1'in aşırı ekspresyonu, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) fosforilasyonunu bozarak ve vasküler sistemde oksidatif stresi teşvik ederek anjiyotensin II duyarlılığını ve hipertansiyonu indükler. Ayrıca preeklampitik fenotipi,

sFlt1'i aşırı eksprese eden farelerde karakteristik glomerüler endotelyoz benzeri patolojik lezyonlar ortaya çıkar (131).

İkinci antianjiyogenik peptid olan soluble endoglin (sEng), farklı TGF- β izoformlarının endoteldeki endoglin reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder (Şekil 9) Endoglin, TGF- β 1 ve TGF- β 3 için bir koreseptör görevi gören, zara bağlı bir proteindir. Endoglin, hareketsiz endotel hücrelerinde çok az ifadeye sahiptir, ancak stromal hücrelerde, hematopoietik kök hücrelerde, proliferatif endotel hücrelerde ve sinsityotrofoblastta önemli bir ifadeye sahiptir; apoptozu inhibe eder ve endotelial nitrik oksit sentezini aktive eder. Bu nedenle, hücre göçünü ve proliferasyonunu indüklemeye yeteneğine sahiptir. Preeklampside sEng'in serum konsantrasyonu ve mRNA ifadesi artar; ve sEng, TGF- β 'ya bağlanırken endojen reseptörle rekabet ettiğinden, PE'li gebe kadınların hem vaskülogenezi hem de plasental anjiyogenezi bozulur. Endoglina bağlanmanın azalması ile endotelde nitrik okside bağlı vazodilatasyon azalır (1, 136).



Şekil 9. Soluble fms -benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ve soluble endoglinin (sEng) reseptör blokajı aktivitesinin şematik görünümü (136).

İkinci trimesterde ölçüldüğünde preeklampsi riskinde daha yüksek sFlt1 ve sEng seviyeleri vardır, sFlt1 ekspresyonundaki bir ikiye katlanma, preeklampsi riskinin %39 artmasıyla ilişkilendirilmiştir. sEng ekspresyonundaki bir ikiye katlanma, preeklampsi riskinin %74 artmasıyla ilişkilendirilmiştir (137). Antianjiyogenik faktörlerin çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt1) ve çözünür endoglin (sEng) salgılanmasında artış ve ayrıca iskemiye maruz kalma sırasında pro-anjiyogenik faktörlerden vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) ve plasental büyüme faktörün (PlGF) üretiminde

azalma, muhtemelen preeklampsinin patogenezinde katkıda bulunur. Bu sonuçlar, anormal plasantasyonun sadece uterus damarlarında değişikliklere neden olmadığını, aynı zamanda endotel disfonksiyonuna yol açabilen anjiyogenez kapasitesinde ve maternal endotelde sistemik bir hasara neden olduğunu göstermektedir (133). Birkaç çalışma, plasental hipoksi ve zayıf plasental perfüzyonun, anjiyojenik faktörlerin dengesizliğini başlatabileceğini göstermektedir (138). Preeklampitik gebelerin plasentalarında hipoksi-inducible faktör (HIF) düzeyinin yüksek olması, bu teori ile örtüşür (139).

Yapılan bir araştırmada, orta trimester anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkili olduğunu düşündüren bir dizi ilişki gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu ilişkilerin gücü ırksal-etnik gruba göre değişebileceğini öne süren kalıplar da gözlemlenmiştir. Düşük PlGF seviyeleri ve yüksek sEng seviyeleri, ırksal-etnik gruplarda erken başlangıçlı preeklampsi ile güçlü bir şekilde ilişkilirken, ilişkiler beyazlarda ve Hispaniklerde siyahlara göre daha güçlüdür. Daha yüksek sVEGFR-1 seviyeleri, yalnızca Hispanik veya beyaz olan kadınlarda erken başlangıçlı preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilidir (140).

Klinik çalışmalar, preeklampsinin öngörüsünde ve tanısında antianjiyojenik proteinlere odaklanmıştır (141). Gelecekte, sFlt-1 düzeylerini düşüren veya PlGF düzeylerini destekleyen aferez veya ilaçlar, preeklampsinin önlenmesinde veya tedavisinde yararlı olabilir. Bir ön çalışma, preeklampsili kadınlar arasında zaman içinde yükselen sFlt-1 düzeylerinde aferezi takiben bir gerileme olduğundan bahsetmektedir (142,143).

1.1.2.5. Preeklampsi Klinik Bulguları ve Patofizyolojisi

1.1.2.5.1. Maternal Sonuçlar

Gebelik süreci ilerledikçe hız kazanan preeklampside bir takım patofizyolojik değişiklikler, erken gebelik dönemlerinden beri ortaya çıkar ve nihayetinde klinik olarak belirgin bir şekil alır. Doğum meydana gelmezse, bu değişiklikler güçlükle saptanan bulgulardan hayatı tehdit edecek ciddi sonuçlara kadar değişebilen bir klinik spektrumda çoklu-organ tutulumuna sebep olur. Daha önce de anlatıldığı gibi bunların vazospazm, endotel disfonksiyonu ve iskemi kaynaklı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Preeklampside maternal sonuçlar tutulan organ sistemine göre

tanımlanır fakat çoğunlukla birden fazla tutulum olurken üst üste de binebilir (1). Şiddetli özelliklere sahip preeklampsinin ciddi maternal komplikasyonları arasında pulmoner ödem, hipertansif ensefalopati, inme, akut renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, subkapsüler hepatik hematoma veya hepatik rüptür, retina dekolmanı veya kortikal körlük, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), plasenta dekolmanı, nöbetler (eklampsisi), miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati ve ölüm yer alır (66, 144). Şiddetli preeklampsinin klinik seyri, hem maternal hem de fetal koşullarda ilerleyici kötüleşme ile sonuçlanabileceği için şiddetli preeklampsinin geleneksel yönetimi hızlandırılmış doğum ve annenin güvenliğine odaklanmıştır (145).

Kardiyovasküler Değişiklikler: Preeklampsi karmaşık bir sendromdur. Kan basıncı ölçümlerini kullanarak preeklampsi taraması yapabilme yeteneği, potansiyel olarak öngörülemeyen ve ölümcül bir durumu tanımlamak ve etkili bir şekilde tedavi etmek için önemlidir. Preeklampsili bütün gebelerde hipertansiyon görülür, ancak HELLP'li hastaların küçük bir kısmı ve eklampsili nadir hastalarda hipertansiyon için var olan tanı kriterlerini karşılamaz. Genellikle en erken ortaya çıkan klinik bulgu ve en sık klinik ipucu hastalığın varlığını gösteren hipertansiyondur (66).

Prostasiklin (vazodilatör), tromboksan A2 (güçlü vazokonstriktör), nitrik oksit (güçlü vazodilatör) ve endotelinler (güçlü vazokonstriktörler) gibi çeşitli vazoaktif ajanların etkileşimi preeklampside tanımlanan başka bir önemli değişikliğe neden olur: yoğun vazospazm. Hipertansiyona ek olarak, preeklampsili veya eklampsili kadınlar tipik olarak normal gebelikle ilişkili hipervolemiden yoksundur; bu nedenle hemokonsantrasyon sık görülen bir bulgudur (25). Ortalama ağırlıkta ki bir kadında kan hacmi 3000 mL iken, normal bir gebeliği olan hastaların son haftalarında yaklaşık 4500 mL'dir. Ancak, eklampsisi olan hastalarda beklenen 1500 mL'lik farkın büyük bir kısmı veya tamamı yoktur. Preeklampsideki patolojik ödem ve hemokonsantrasyon, endotel hücre aktivasyonu ve artmış geçirgenlik sonucu interstisyel dokulara intravasküler plazma sızıntısını takiben oluşan yaygın vazospazmına sekonder intravasküler boşluğun daralmasından kaynaklanabilir (146, 147). Şiddetli sıvı tedavisi ile preeklampside intravasküler boşluğun daralmasını düzeltme girişimleri muhtemelen etkisizdir ve sıklıkla preeklampsi ile ilişkili sık kapiller sızıntı ve kolloid onkotik basıncın azalması nedeniyle tehlikeli olabilir. Preeklampsili kadınlarda invaziv hemodinamik izleme kullanan bir çalışma,

intravenöz sıvı tedavisinden önce preeklampsili kadınların düşük pulmoner kapiller kama basıncı ile hiperdinamik ventriküler fonksiyonu olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte agresif sıvı tedavisi pulmoner kapiller kama basıncının yükselmesine ve pulmoner ödem riskinin artmasına neden olabilir (25).

Pulmoner ödem, hastalık spektrumunun şiddetli ucunun bir özelliğidir ve 63 şiddetli preeklampsili kadının dahil edildiği ileriye yönelik gözlemsel bir çalışma sonucuna göre % 9,5'inde peripartum pulmoner ödem gözlenmiştir (148). Semptomlar nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, anksiyete/huzursuzluk, göğüs ağrısı, çarpıntı veya aşırı terlemeyi içerebilir. Nabız oksimetresi ile nefes darlığı, göğüs ağrısı ve/veya oksijen saturasyonundaki düşme ($\leq$ yüzde 93) semptom kompleksi, olumsuz maternal sonucun (maternal mortalite ve hepatik, santral sinir sistemi, renal, kardiyopulmoner ve hematolojik morbiditeler) öngörüsüdür (149). Kolloid ozmotik basınçtaki azalma ve pulmoner arter kama basıncındaki yükselmeler ile ilişkili olarak veya pulmoner kapiller sızıntı ile uyumlu hemodinamik bulgulara bağlı olarak bir takım hasta grubunda, özellikle doğum sonrası dönemde pulmoner ödem gelişebilir. Pulmoner ödemin diğer nedenleri sol kalp yetmezliği, akut şiddetli hipertansiyon ve iyatrojenik hacim yüklenmesidir (150). İki bozukluk bir arada bulunabileceğinden, preeklampsisi ve peripartum kardiyomiyopati arasında bir miktar örtüşme olabilir (151).

Hematolojik Değişiklikler: Preeklampsili kadınlarda, özellikle şiddetli özelliklere preeklampside çeşitli hematolojik değişiklikler de meydana gelebilir. HELLP sendromunun bir parçası olarak trombositopeni ve hemoliz oluşabilir ve ciddi seviyelere ulaşabilir. Trombositopeni, artan trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminden kaynaklanır ve hastalığın şiddetini gösterir. Preeklampsili hastaların yaklaşık %20'sinde $150.000 \times 10^9/L$ 'den düşük platelet sayısı bulunur, şiddetli özellikleri olmayan vakalarda %7'den şiddetli özellikleri olan vakalarda %50'ye kadar değişir. Genellikle platelet sayısı azaldıkça, maternal ve fetal morbidite ve mortalite oranları artar.

Laktat dehidrojenaz, eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. Yüksek serum LDH konsantrasyonları ($600 IU/L$ 'den fazla) hemoliz belirtisi olabilir. Şiddetli özellikli preeklampsiye, sıklıkla artmış serum LDH ve azalmış haptoglobin düzeyleriyle gösterilen hemoliz bulguları eşlik eder. Diğer bulgular, şizositoz, sferositoz ve retikülositoz gibi periferik kan değişiklikleridir.

Preeklampside hematokrit düzeylerinin yorumlanmasında hemoliz ve hemokonsantrasyonun oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı durumlarda, bazal hemokonsantrasyon nedeniyle hemolize rağmen hematokrit azalmış görünmeyebilir. Doğum meydana gelince, vazokonstriksiyon tersine döner ve kan hacmi arttıkça hemotokrit genellikle azalır. Anemi kısmen artmış eritrosit yıkımından da kaynaklanabilir. Bununla birlikte, Preeklampitik gebelerdeki hematokritteki düşüş, daima plazmanın vasküler alana dönmesiyle hastalığın gerilemesi anlamına gelmez. Hemotokritteki bu anlamlı düşüşün önemli bir nedeni de genellikle doğumdaki kan kaybıdır, tansiyonu normal seyreden hastalarda kanama ihtimali akılda tutulmadır (25, 152).

Hepatik Değişiklikler: Şiddetli özellikleri olan preeklampsili kadınlarda karaciğer fonksiyonu önemli ölçüde değişebilir, ALT ve AST yükselebilir. Aspartat aminotransferaz (AST), preeklampsie bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğunda periferik dolaşıma salınan baskın transaminazdır ve periportal nekroz ile ilişkilidir. AST'nin ALT'den daha fazla artması, en azından başlangıçta, preeklampsiyi, ALT'nin genellikle AST'den daha yüksek olduğu parankimal karaciğer hastalığının diğer potansiyel nedenlerinden ayırt etmede yardımcı olabilir.

Preeklampside artan serum LDH seviyeleri, hepatik disfonksiyon (iskemik veya nekrotik dokulardan veya her ikisinden türetilen LDH) ve hemolizden (kırmızı kan hücresi yıkımından LDH) kaynaklanır. Belirgin hemolize sekonder bilirubin artışı, hastalığın ancak geç evrelerinde oluşabilir. Aynı şekilde, protrombin zamanı, kısmi protrombin zamanı ve fibrinojen anormalliklerini yansıtmasının yanında karaciğerin sentez fonksiyonundaki değişiklikler, genellikle ileri preeklampside meydana gelir. Bu pıhtılaşma parametrelerinin değerlendirilmesi muhtemelen yalnızca trombosit sayısı $150000 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğunda faydalıdır. Önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu var veya plasenta dekolmanı şüphesi var.

1973 yılında Sheehan ve Lynch; eklampsi nedeniyle hayatını kaybeden kadınların otopsilerini incelediklerinde vakaların ortalama olarak yarısında karaciğerde kanamayla birlikte enfarktüs alanları gözlemişlerdir. Semptomatik hastalarda Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı orta ile ciddi derecede, tedaviye yanıt vermeyen sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı olabilir. Enfarktüs bölgesindeki kanama alanı büyüyerek, abdomen MRI ile tanı alabilen karaciğer subkapsüler

hematomuyla neticelenebilir. Henüz rüptür meydana gelmemişse hematomlar yakın gözlem gerektirir ancak rüptür meydana gelenlerde acil laparotomi yapmak gerekir (25).

Renal Değişiklikler: Preeklampside klasik olarak glomerüler endotelyozis olarak tanımlanan histopatolojik renal değişiklikler, şişmiş, fibrilli vakuollü endotelyal hücreler, şişmiş mezangial hücreler, glomerüler filtrattan geri emilen subendotelyal protein birikintileri ve tübüler dökümlerden oluşur. Preeklampside, tübüler geçirgenliğin artmasının bir sonucu olarak büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin çoğuna (albumin, globulin, transferrin ve hemoglobin) karşı non-selektif proteinüri vardır.

Preeklampsili kadınlarda vazospazma sekonder intravasküler boşluğun daralması renal sodyum ve su tutulumunun kötüleşmesine sebep olur. Normal gebelerde meydana gelen renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında artma ve serum kreatinininde beklenen düşme, özellikle hastalık şiddetli ise preeklampsili kadınlarda ortaya çıkmayabilir. Aksine serum kreatinin düzeyleri giderek artabilir. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi, böbrek fonksiyonlarında akut bir bozulma meydana gelebilir. Şiddetli preeklampside oligürinin nedeni glomerüler filtrasyon hızında yaklaşık %25'lik bir azalma ile intrarenal vazospazma bağlıdır. Bu hastalarda geçici oligüri (4 saatte 100 mL'den az) doğum sırasında ya da doğum sonrası dönemin ilk 24 saatinde yaygın olarak gözlenir. Bulguların çoğu doğumdan sonraki dönemde gerilese de, nadir olarak geri dönüşümsüz olarak renal kortikal nekroz gelişebilir (25).

Serebral Değişiklikler: Preeklampsinin nörolojik komplikasyonları arasında baş ağrıları, görsel semptomlar, serebral ödem, nöbetler (eklampsi), değişen mental durum, arteriyel iskemik inme, intraserebral kanama, geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS), posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), servikal arter diseksiyonu, serebral venöz sinüs trombozu, subaraknoid kanama ve intraserebral kanama gibi akut serebrovasküler bozukluklar, kalıcı görsel skotom veya kortikal körlüğü yer alabilir. Bununla birlikte, baş ağrısı ve diğer nörolojik semptomlar, eklamptik nöbet gelişiminin habercisi olabilecek yüksek riskli bir özellik olarak kabul edilmiştir. Eklamptik konvülsiyondan önce hastaların yaklaşık % 50'sinde baş ağrısı, %40'ında ise vizüel semptomlar izlenir. Özellikle

okspital lobları tutma eğiliminde olan serebrovasküler hipoperfüzyon nedeniyle baş ağrısı ve skotom ortaya çıkar.

Nörolojik komplikasyonlar arasında en yıkıcı olanı intraserebral kanamadır ve preeklampsiden ölümlerin %70'ine kadar doğrudan neden olur. Gebeliğin hipertansif bozukluklarıyla ilişkili inmelerin yarısı hemorajiktir (karşılaştırma için, genel popülasyonda inmelerin %87'si iskemiktir) ve %13'ü ölümcüldür. İnme, hipertansif gebelik bozuklukları olan kadınlarda mortalitede 100 kat artışla ilişkilidir. Aslında, maternal inme için en yüksek riskli dönem doğum sonrasıdır, özellikle doğumdan sonraki ilk 2 hafta içinde, ancak risk doğum sonrası 12 haftaya kadar uzayabilir.

Serebral otoregülasyon, beyine sürekli kan akışını sağlamak ve hiperperfüzyon hasarını önlemek için serebral arteriyollerin sistemik kan basıncındaki değişikliklere dinamik olarak tepki verdiği süreçtir. Klinik çalışmalar, preeklampsi sendromunda bozulmuş serebral otoregülasyon olduğunu göstermiştir. Preeklampsinin çeşitli hayvan modellerinde artan kan-beyin bariyeri geçirgenliği gösterilmiştir. Bu bozukluk, eklampsili kadınlarda sıklıkla ve bazen preeklampsili kadınlarda, özellikle nörolojik semptomları olanlarda görülen serebral ödeme açıklayabilir. Radyografik olarak, ödem paterni posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) ile bazı özellikleri paylaşır ve erken ve agresif bir şekilde tedavi edilirse genellikle geri dönüşümlüdür. Preeklampsideki kan-beyin bariyeri disfonksiyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır ancak kısmen nöroinflamasyon aracılık edebilir. Ek olarak, anjiyojenik yollardaki değişiklikler muhtemelen preeklampsi ile ilişkili nörovasküler ünite disfonksiyonunda rol oynar. Bozulmuş otoregülasyonun yanı sıra artan kan-beyin bariyeri geçirgenliğine bağlı serebral hiperperfüzyon ortamında, bu eklampsi gelişimine katkıda bulunabilir.

Magnezyum infüzyonu, preeklampsili kadınlarda nöbet riskini azaltır; varsayılan mekanizmalar arasında NMDA reseptör antagonizmi, kan-beyin bariyeri stabilizasyonu, hızlı kan basıncı düşüşüne yol açan sistemik vazodilatasyon ve serebral vazospazmın önlenmesi veya tersine çevrilmesi yer alır (153,154).

1.1.2.5.2. Fetal Sonuçlar

Spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünün başarısızlığına veya plasental vasküler hasarlara veya her ikisine bağlı uteroplakental kan akımının bozulmasının bir

sonucu olarak, fetal-plasental ünite de preeklampsili belirtileri de görülebilir. Preeklampsili kadınların bebeklerinde bu uteroplazental iskemi takiben, fetal büyüme kısıtlaması, oligohidramnios, plasental abruption ve antepartum sürveyansta gösterilen güven vermeyen fetal durumu gelişebilir. Sonuç olarak, preeklampsili kadınların fetüsleri, spontan veya belirtilen erken doğum riski altındadır (25).

Histolojik olarak rutin hematoksilen ve eozin boyama ile gösterilen preeklampsili hastalardaki uteroplazental iskemi ile ilişkili uterus damar yatağında görülen en karakteristik parankimal bulgu, akut aterosklerozdur (yani, lipid yüklü "köpüklü" makrofajların ve mononükleer perivasküler infiltrat birikimi ile damar duvarının fibrinoid nekrozu). Uteroplazental dolaşımın bu gelişim bozukluğu, plasental enfarktılara, villöz hipoplaziye ve plasental perfüzyonun azalmasına neden olabilir. Daha ileri teknikler (örn., özel boyalar) kullanan araştırma çalışmaları, ek bulguları (örn., desidua azalmış uterin natural killer hücreleri) tanımlamıştır (74). Ayrıca hipoksi nedeniyle desidua hücreleri zedelenir, böylece uteroplazental ara yüzde kanama odakları oluşabilir ve plaseenta ablasyonuna sebep olabilir. Kan akımında ciddi düşüş olursa fetusta distres, multiple organ yetmezliği ve hatta fetal mortalite görülebilir (155). Diğer fetal komplikasyonlar arasında Respiratuar Distress sendromu, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi sıralanabilir (56).

1.1.2.6. Maternal ve Perinatal Riskler

Preeklampsia, gebelik yaşı için küçük doğan bebeklerin %12'sine kadar ve erken doğanların beşte biri için bir öncüdür. Kadında şiddetli hipertansiyon, ciddi preeklampsia veya eklampsia varsa bebek ve anne için riskler en yüksektir. Yüksek gelirli ülkelerde çok erken doğmak, perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve preeklampsia erken doğumda yaygın bir faktördür. Erken doğumla ilişkili komplikasyonlar arasında solunum sıkıntısı, apne, sarılık, kernikterus, beslenme güçlükleri, hipoglisemi, nöbetler, periventriküler lökomalazi ve uzun süreli hastanede yatış yer alır. Preeklampsi anne çocuğu olan ergen çocukların kan basıncı, hamilelik sırasında normotansif olan kadınların çocuklarından daha yüksektir. Düşük doğum ağırlığı, daha sonra iskemik kalp yetmezliği ve diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı risklerinin artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, vücut kitle indeksi daha sonra nüfus

normunun üzerine çıkarsa, bu kalp hastalığı ve diyabet riskinin daha da artabileceği öne sürülmektedir.

Dünyada, gebeliğin obstetrik komplikasyonlarından kaynaklanan doğrudan maternal mortalitelerin %10-15'i preeklampsi/eklampsi ile alakalıdır. Bununla birlikte, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi geçirmiş kadınların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon, inme ve iskemik kalp hastalığı riskinin arttığına dair artan kanıtlar vardır (56). Preeklampsi acil tehdidin ötesinde, hem anne hem de fetüs için yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek, preeklampsi ile ilişkili potansiyel olumsuz sonuçlar veya en azından artan risk de vardır. PE tanısı konan kadınlarda, yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon (3 kat) ve kardiyovasküler hastalık (2 kat) riski vardır (113). PE öyküsü olan kadınlar, son dönem böbrek hastalığı riskinde yaklaşık 5-12 kat artış yaşarlar (157).

1.1.2.7. Hellp Sendromu

Hemoliz, Yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı (HELLP) sendromunun klinik sunumu, artan maternal morbidite ve mortalite oranları ile ilişkili olduğundan dolayı daha şiddetli preeklampsi formlarından biridir. HELLP sendromu daha çok son trimester durumu olmasına karşın, vakaların %30'unda ilk kez doğum sonrası ifade edilir veya ilerler (25). Kısmi HELLP sendromunun tanı kriterleri aslında şiddetli preeklampsinin kriterleri ile örtüşmektedir. Yıllar boyunca, geleneksel olarak HELLP sendromunun şiddetli preeklampsi ile yakından ilişkili olduğuna inanılmıştır ve yaklaşık %2~%12 preeklampsi hastalarında HELLP sendromu gelişir. Bununla birlikte, HELLP sendromunun preeklampside bağımsız kendine has özellikleri vardır: tanı ölçütleri, ne preeklampsinin tanısı için gerekli olan 20 haftalık gebelik sınırını ne de preeklampsinin semptomatolojiyle ilişkili belirtilerini içerir. HELLP sendromlu hastaların yaklaşık %15'inde hipertansiyon veya proteinüri gibi preeklampsinin klinik belirtileri yoktur (158). Nulliparite preeklampsi için risk faktörü iken HELLP sendromu açısından bir risk faktörü değildir. HELLP sendromu meydana gelen hastaların yarısından çoğu multipardır. Öteki risk faktörlerinde ise preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü, obezite ve ileri anne yaşı vardır.

HELLP sendromunun altında yatan patofizyoloji preeklampsiyle benzerdir fakat daha yüksek düzeyde hepatik inflamasyon ve kompleman ve koagülasyon

kaskadlarının aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtla beraberdir. Eritrosit hücreleri, hasarlı endotel ve fibrin şeritleri olan damarlardan geçerken parçalanır ve mikroanjiyopatik hemolitik anemiye neden olur. Şizositler ve/veya burr hücreleri içeren anormal bir yayma geçici bir belirti olabilir. Hemoliz anemiye neden olabilir ve laktat dehidrojenazı (LDH) artırabilir. İntravasküler hemoliz ürünleri pıhtılaşmayı aktive edebilir ve DIC riskini artırabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme izlenir. Sinüzoidlerde muhtemelen trombotik mikroanjiyopatinin belirtileri olarak fibrin ve lökostaz birikimi görülür. Portal perfüzyonu engelleyen mikroanjiyopati ile hepatosit hasarı artar ve periportal nekroza neden olur. Yağlı hücre transformasyonu olmadan hepatosit parankim nekrozu, etrafı fibrin şeritleri ve kanamalarla çevrili, daha nadiren subkapsüler kanama ve infarktları otopside gösterilmiştir (159). İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombositlerin yıkımına ve trombositopeniye sebep olur (160).

HELLP sendromunda, ana başvuru semptomları, vakaların %90'ında sağ üst kadranda ağrısı ve genel halsizlik ve vakaların %50'sinde bulantı ve kusmadır (25). HELLP sendromu çoğunlukla şiddetli özelliklere sahip preeklampsi ile ilişkili olduğu için baş ağrısı, visüel değişiklikler ve pulmoner ödem var olabilir (161).

HELLP sendromu için Tennessee Sınıflandırma Sistemi şu tanı kriterlerini kullanır: (162)

- Hemoliz ile beraber laktat dehidrojenaz (LDH)'da artış (>600 U/L),
- Aspartat aminotransferazda (AST) artış (70 U/L),
- Düşük platelet sayısı ($<100 \times 10^9/L$).
- Bilirubin düzeyinde artma (>1.2 mg/dl)

HELLP sendromlu hastalarda kullanılan Mississippi Üç Sınıflı Sisteminde ciddi morbidite riski ve hastalığın şiddetli ucu trombosit sayısına göre ayrıca sınıflandırılmıştır. Maternal morbiditenin en yüksek düzeyde olduğu ve anne ölümünün büyük olasılıkla olduğu sınıf I'de, prenatal trombosit alt sınırı $\leq 50.000/\mu L$ 'dir. Sınıf I, ciddi trombositopeni sergiler (163).

Tablo 6. Mississippi HELLP Üçlü Sınıflama Sistemi (163).

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3
Ciddi trombositopeni	Daha az derin trombositopeni	Hafif Trombositopeni
$\leq 50.000/\mu\text{L}$	> 50.000 ve $\leq 100.000 /\mu\text{L}$	> 100.000 ancak $\leq 150.000/\mu\text{L}$
Toplam serum LDH: ≥ 600 IU	LDH: ≥ 600 IU	LDH: ≥ 600 IU
AST ve/veya ALT olarak serum transaminazı ≥ 70 IU/L	AST ve/veya ALT : ≥ 70 IU/L	AST ve/veya ALT ≥ 40 IU/L

1.1.2.8. Eklampsi ve Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES)

Eklampsi, gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsif tezahürüdür ve hastalığın daha şiddetli belirtileri arasındadır. Eklampsi, epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve enfarktüs, intrakranial hemoraji veya ilaç kullanımı gibi diğer nedensel durumlar olmadığında yeni ortaya çıkan tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Bu alternatif tanımlardan bazıları, postpartum 48-72 saatin ardından yeni başlangıçlı nöbetlerin gerçekleştiği durumlarda veya magnezyum sülfat verildiği sırada nöbetler ortaya çıktığında daha muhtemel olabilir (25). Eklampsinin büyük çoğunluğu üçüncü trimesterde gözlenir ve term döneme yaklaştıkça sıklığı artış gösterir (1).

Eklampsi tanısında yardımcı olacak ve daha önemlisi gerçekleşecek konvülsyonlar açısından haberci olacak prodromal semptomlar ise şunlardır: Şiddetli ve devamlı oksipital baş ağrısı, skotom ve fotofobi gibi visüel bozukluklar, epigastrik bölgede ağrı, kusma ve klonusla beraber olan derin tendon reflekslerindeki artış (164). Çoğu hastada ilk nöbetten önceki saatler içinde uyarıcı belirtiler/semptomlar olur. 26 ülkeden 21.000'den fazla eklampsili hastayı içeren 59 çalışmayı içeren sistematik bir derlemede, en yaygın öncül belirtiler/semptomlar ve belirti/semptomları olan hastaların yüzdesi şöyledir (165):

- Hipertansiyon (yüzde 75)
- Baş ağrısı (kalıcı ön veya oksipital baş ağrıları veya gök gürültüsü baş ağrıları) (yüzde 66)
- Görme bozuklukları (skotomlar, görme kaybı [kortikal körlük], bulanık görme, çift görme, görme alanı kusurları [örn. homonim hemianopsi], fotofobi) (yüzde 27)
- Sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede ağrı (yüzde 25)

- Asemptomatik (yüzde 25)

Fizik muayenede nörolojik bulgular, canlı derin tendon reflekslerini (klonus), görsel algı defisitlerini, görsel işleme defisitlerini, değişmiş mental durum/bellek defisitlerini ve kraniyal sinir defisitlerini içerebilir (166,167).

Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0.1 oranında rastlanmaktadır. Kaynakları yüksek ülkelerde, eklampsi insidansı düşüktür ve 10.000 doğumda 1.5 ile 10 vakada azalmakta veya sabit kalmaktadır (168, 169). Bununla birlikte, düşük ve orta kaynak ülkelerinde, insidans büyük ölçüde değişmektedir: Zambiya'nın bazı bölgelerinde 10.000 doğumda 19.6'dan Sierra Leone'de 10.000 doğumda 142'ye kadar (170).

Eklampsi, anne ölümlerinin önemli sebeplerinden birisidir. Literatürde belirtilen anne ölümü % 13.9 ile 0.4 arasında değişir (171,172). İntrakranial hemoraji, pulmoner ödem, böbrek, karaciğer ve solunum yetmezliği başta gelen ölüm nedenleri arasındadır. Eklampside perinatal ölüm oranı fazladır ve % 10 ile 28 arasında olduğu rapor edilmektedir. Prematür doğum, intrauterin gelişme geriliği ve plasenta dekolmanı önde gelen perinatal ölüm nedenleri arasındadır (173). Eklampsisi olan 399 kadının değerlendirildiği bir makalede, eklampsiye bağlı majör maternal komplikasyonlar arasında; %10 plasental ablasyon, %7 nörolojik defisit, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 akciğer ödem, %4 kardiopulmoner arrest, %4 akut renal yetmezlik yer alır. Buna ek olarak %1'inde maternal ölüm saptanmıştır. Eklampsi gelişen gebelerin yaklaşık %10'unda belirli derecelerde körlük meydana gelebilir (1).

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), görme kaybı veya eksikliği, nöbet, baş ağrısı ve değişmiş sensorium veya konfüzyon gibi bir dizi klinik nörolojik belirti ve semptomdan oluşan bir durumdur. Bu klinik özelliklerin varlığında PRES şüphesi artmasına rağmen, manyetik rezonans görüntülemeye beynin arka yüzlerinde vazojenik ödem ve hiperintensitelerin varlığı ile PRES tanısı konur. Baş ağrısı, bilinç değişikliği veya görme anormallikleri olan eklampsi ve preeklampsi ortamlarında kadınlar özellikle PRES riski altındadır. Eklampsi veya preeklampsi ile karıştırılabilecek bir diğer durum ise geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromudur. Geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu, tipik olarak gök gürültüsü baş ağrısını ve daha az yaygın olarak beyin ödemi, felç veya nöbet ile ilgili fokal nörolojik defisitleri içeren belirti ve semptomlarla beyin arterlerinin geri

dönüşümlü multifokal daralması ile karakterizedir. PRES ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu olan kadınların tedavisi, hipertansiyonun tıbbi kontrolünü, antiepileptik ilaçları ve uzun süreli nörolojik takibi içerebilir (25).

Vazojenik beyin ödemi ile karakterize nörolojik bir durum olan PRES'in, kesin mekanizması belirsiz olmasına karşın, sendromun oluşması için iki unsur gereklidir; göreceli hipertansiyon ve kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açan endotel disfonksiyonudur (174).

PRES'in diğer daha az sıklıkla izlenen nedenleri arasında; hipertansiyona sekonder (hipertansif ensefalopati, metamfetamin kullanımı), gebelik/postpartum (preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu), immünosüpresif/kemoteropötik ajanların kullanımı, böbrek hastalıkları (Lupus nefriti, akut glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, wegner granülomatozu, trombotik trombolitik purpura), kan transfüzyonu sonrası (muhtemelen hipertansiyona bağlı), porfirik ensefalopati, AFAS, intravenöz immünoglobulin tedavisi bulunur (175).

Bu sendrom geri dönüşümlü olduğu için tanının hızlı konması ve tedavinin hızlıca başlaması önemlidir (176). Antihipertansif ilaçlar, sedatif hipnotikler ve diüretikler hipertansiyonun tedavisinde kullanılabilir (177,178). PRES sendromunda iskemik ve ödematöz beyin alanları nöbetlere neden olabilir. Antiödem, antiepileptik ve sedatif hipnotik tedaviler bu olgularda mutlaka tedaviye eklenmelidir.

1.1.2.9. Preeklampsiyi Önleme

Preeklampsi öngörüsünde kullanılmak üzere güven veren bir test olmadığı için ACOG, ilk muayenede gebelerin preeklampsi riski açısından anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmesini önerir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde olası bir anormal sonuca karşılık bazal karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkik, tam kan sayımı ilk vizitte bakılmalıdır. Her vizitte kan basıncı ölçümü yapılmalıdır (179).

Son on yılda, birkaç randomize çalışma, preeklampsinin oranını veya şiddetini (veya her ikisini birden) azaltmak için çeşitli yöntemlerin kullanıldığını bildirmiştir (Tablo 7). Bu çalışmaların sonuçları birkaç sistemik incelemeye konu olmuştur. Özetle, protein veya tuz kısıtlamasını değerlendiren birkaç çalışma vardır; çinko, magnezyum, balık yağı veya C ve E vitaminleri takviyesi; diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların kullanımı veya çeşitli risk faktörlerine sahip kadınlarda

preeklampsiyi önlemek için heparin. Bu denemeler sınırlı örneklem boyutlarına sahip olsa da, sonuçların minimum fayda sağladığı veya hiç fayda sağlamadığı gözlemlenmiştir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgular ayrıca heparinin trombofilili kadınlarda tekrarlayan preeklampsiyi azalttığını göstermektedir (180).

Tablo 7. Preeklampsiyi önleme yöntemleri (180).

	Hamilelik sonucu	Öneri
Diyet ve egzersiz (I)	Preeklampside azalma yok	Tavsiye etmek için yetersiz kanıt
Protein veya tuz (II) kısıtlaması		
Magnezyum veya çinko takviyesi (I)	Preeklampside azalma yok	Önerilmez
Balık yağı takviyesi ve diğer yağ asidi kaynakları (I)	Düşük riskli veya yüksek riskli popülasyonlarda etkisi yok	Tavsiye etmek için yetersiz kanıt
Kalsiyum takviyesi (I)	Yüksek risk altındaki ve temel diyet kalsiyum alımı düşük olanlarda azalmış preeklampsi	Gestasyonel hipertansiyon riski yüksek olan kadınlar ve diyetle düşük kalsiyum alımı olan topluluklar için önerilir
	Perinatal sonuç üzerinde etkisi yok	
Düşük doz aspirin (I)	Preeklampsi riskinde %19 azalma, fetal veya neonatal ölümlerde %16 azalma	Yüksek riskli popülasyonlarda düşünülmeli
Heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (III-3)	Renal hastalığı olan kadınlarda ve trombofilisi olan kadınlarda azalmış preeklampsi	Randomize çalışmaların olmaması, önerilmez
Antioksidan vitaminler (C, E) (II)	Bir denemede azaltılmış preeklampsi	Önermek için yetersiz kanıt
Kronik hipertansiyonu olan kadınlarda antihipertansif ilaçlar (I)	Kadınlarda şiddetli hipertansiyon geliştirme riski yarı yarıya azalır, ancak preeklampsi riski azalmaz	Önleme için önerilecek kanıt yok

Preeklampsinin önlenmesini araştıran çoğu randomize çalışmada düşük doz aspirin (500-1500 mg/L) kullanılmıştır. Düşük doz aspirin profilaksisini önermenin mantığı, bozukluktaki vazospazm ve pıhtılaşma anormalliklerinin kısmen tromboksan-A2-prostasiklin oranındaki bir dengesizlikten kaynaklandığıdır. Gebelikte düşük doz aspirin tedavisi, vasküler prostasiklin üretimi üzerinde çok az etki yaparak trombosit tromboksan A2 biyosentezini inhibe eder, böylece dengeyi prostasiklin lehine değiştirir ve preeklampsi gelişimini önler. Antiplatelet ilaçların kullanımına bağlı preeklampsi bozukluk riski %19 oranında azaldı. Tamamlanan 37 haftadan önce doğum riskinde küçük bir (%7) azalma olurken genel olarak, antiplatelet grubunda kontrollere kıyasla bebek ölümlerinde %16'lık bir azalma gösterilmiştir.

Gebelik yaşına göre küçük bebekler ile ilgili 32 çalışmada ve antiplatelet tedavi alan grupta gebelik yaşına göre küçük bebeklerin insidansında %8 azalma olduğu tespit edilmiştir. Tedavi ve kontrol grupları, diğer sonuç ölçütlerinde önemli ölçüde farklılık göstermedi (180).

ACOG, aşağıdaki tabloda belirtilen yüksek ve orta riskli hastalarda 12 - 28. haftalar arasında, mümkünse 16. haftadan önce başlayarak doğuma kadar 81 mg/gün aspirin kullanılmasını önermektedir. Yakın tarihli, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, yüksek preterm preeklampsi riski (37 haftadan az) olan hamile kadınlar, daha yüksek dozda (150 mg/gün) aspirin veya plasebo almak üzere seçilmiştir. Plasebo grubundaki %4.3'e kıyasla aspirin grubundaki katılımcıların %1.6'sında preterm preeklampsi meydana geldi. Preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirin kullanılması gereken durumlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır (25).

Tablo 8. Preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirin kullanılması gereken durumlar (25) .

Risk düzeyi	Risk faktörü	Öneriler
Yüksek	Preeklampsi öyküsü Çoğul gebelik Kronik hipertansiyon Tip 1 ya da 2 DM Renal hastalık Otoimmün hastalıklar (SLE, AFASgibi)	Hasta bu faktörlerden bir ya da daha fazlasına sahipse düşük doz aspirin başlanması önerilir
Orta	• Nullipar • BMI > 30 • Sosyodemografik özellikler(AfrikaAmerikan ırk, düşük sosyoekonomik düzey) • Yaş ≥ 35 • Önceki gebelikte düşük doğum ağırlığı, SGA, istenmeyen gebelik sonucu öyküsü, gebelikler arası 10 yıldan uzun süre olması	Bu faktörlerden 2 ya da daha fazlası varsa düşük doz aspirin açısından değerlendirilmesi önerilir.
Düşük	Komplike olmamış term gebelik öyküsü	Düşük doz aspirin önerilmez.

Preeklampsinin önlenmesi için metformin kullanımı önerilmiştir. Metformin tedavisini plasebo ve kontrol ile karşılaştıran beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, preeklampsi riskinde hiçbir fark bulunmadı. Bu arada, sildenafil ve statinlerin kullanımı gibi preeklampsinin önlenmesi için metforminin kullanımı da araştırma aşamasındadır. Bu ilaçlar, bu endikasyon için klinik deneyler bağlamı dışında önerilmemektedir (25).

1.1.2.10. Preeklampsinin Klinik Yönetimi ve Tedavisi

Rutin doğum öncesi bakımın önemli bir odak noktası, hastaları preeklampsinin belirti ve semptomları için izlenmesidir. Tanı konulduğunda, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olan feto-maternal komplikasyon gelişimini engellemek için kesin tedavi doğumun yaptırılmasıdır. Doğum, preeklampsinin nihai olarak çözülmesine yol açar. Doğumun zamanlanması, hastalığın şiddeti, feto-maternal durum ve gebeliğin yaşı gibi faktörlerin kombine edilmesine dayanır.

1.1.2.10.1. Şiddetli Olmayan Preeklampsinin Yönetimi

Preeklampsi tanısının konulmasının ardından yakın maternal izlem, hastalığın ciddiyetini ve ilerleyiş hızını tespit etmek için önemlidir Maternal, biyokimyasal ve fetal biyofiziksel değerlendirmeler için hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Hastanedeki yatışlar ani kötüleşme durumunda anında müdahaleyi kolaylaştırır. Hastanede yapılan ilk tanı değerlendirmesinin ardından, ayakta tedavinin, birkaç gün boyunca stabil olduğu bulunan ve şiddetli özellikleri olmayan preeklampsi hastaları için uygunabilir, güvenli ve uygun maliyetli olduğu tespit edilmiştir (181, 182). Şiddetli özellikleri olmayan gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsili kadınların sürekli izlenmesi, fetal büyümeyi belirlemek için seri ultrasonografi, haftalık antepartum testi, kan basıncının yakından izlenmesi ve preeklampsi için haftalık laboratuvar testlerinden oluşur. Bu testlerin sıklığı klinik bulgulara ve hasta semptomlarına göre değiştirilebilir. Proteinürinin ilk dokümantasyonunun ve preeklampsi tanısının konulmasının ardından, proteinürinin ilave miktarlarının belirlenmesine artık gerek yoktur. Beklenti yönetimi ile proteinüri miktarının zamanla artması beklense de, bu değişiklik perinatal sonucu öngörmez ve preeklampsinin yönetimini etkilememelidir (25). Preeklampsili kadınların çoğunda haftada en az iki kez (ve klinik durumdaki bir değişikliğe yanıt olarak) hemoglobin, trombosit sayısı, karaciğer enzimleri, elektrolitler, kreatinin ve ürik asit dahil olmak üzere anne kan testleri yapılmalıdır (38).

Preeklampsili hastaların $\geq 37+0$ gebelik haftasında, ciddi hastalık özellikleri olmasa bile doğumları sürekli olarak tavsiye edilmektedir (183). Bu yaklaşımın yararları en iyi şekilde, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi veya gestasyonel hipertansiyonu olan 756 hastayı 36+0 ila 41+0 gebelik haftasında randomizasyondan sonraki 24 saat içerisinde doğumun indüklenmesine veya maternal/fetal

monitorizasyonla bekleme yönetimine rastgele atayan çok merkezli bir çalışma (HYPITAT) tarafından desteklenmektedir (184). Müdahalenin, sezaryen doğum veya fetal morbiditede bir artışa sebep olmaksızın, anne sonuçları üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Özellikle indüksiyon, ciddi maternal sonuçların bir bileşiminde yüzde 30'luk bir azalmayla sonuçlanmıştır (yüzde 31'e karşı yüzde 44, rölatif risk [RR] 0,71, %95 GA 0,59-0,86), bu da esas olarak şiddetli hipertansiyon gelişen hastalardaki azalmadan kaynaklanır. Bileşik, maternal mortalite, maternal morbidite (eklamps, HELLP sendromu [hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombositler], pulmoner ödem, tromboembolik hastalık, plasental ablasyon, şiddetli özellikleri olan hipertansiyon veya proteinüriye ilerleme ve majör postpartum kanamayı) içeriyordu. İndüksiyonun herhangi bir neonatal sonuç ölçümünde gruplar arasında istatistiksel farklılıklara yol açmadığı tespit edilmiştir (185, 186). HYPITAT- II çalışmasında, şiddetli olmayan hipertansif bozukluğu olan kadınlarda geç preterm doğum (34 ila 37. gebelik haftaları arasında), maternal sonuçlar açısından anlamlı yarar göstermezken, neonatal respiratuvar distres sendromu (RDS), hipoglisemi ve hiperbilirubinemi dahil olmak üzere yenidoğan için iatrojenik preterm doğumun olumsuz sonuçlarının kısa vadeli riskini önemli ölçüde arttırdığı için kadınların klinik durumu doğumu gerektirinceye kadar yakın izlem ile bekleme tercih edilen strateji olarak kabul edilmiştir. Çocukların yapılan 2 yıllık takip verisine göre, erken doğum kısa süreli neonatal morbidite olsun veya olmasın yavruda uzun süreli nörogelişimsel sorunlarla ilişkilidir (187).

1.1.2.10.2. Şiddetli Preeklampsinin Yönetimi

Şiddetli özellikleri olmayan gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda ağır özellikli preeklampsiye progresyon olduğunda, bu progresyon genellikle tanıdan sonra 1-3 hafta sürerken, şiddetli özellikleri olmayan preeklampsili kadınlarda şiddetli preeklampsiye progresyon günler içinde gerçekleşebilir. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi, kadın ve yenidoğan için akut ve uzun süreli komplikasyonlara neden olabilir. Maternal komplikasyonlar arasında pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, felç, akut solunum sıkıntısı sendromu, koagülopati, böbrek yetmezliği ve retina yaralanması yer alır. Bu komplikasyonların önceden var olan tıbbi bozuklukların varlığında ortaya çıkması daha olasıdır. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsinin

klirik seyri, maternal ve fetal durumun ilerleyici bozulması ile karakterizedir. Bu nedenle, şiddetli özelliklere sahip preeklampsi 34 0/7 haftasında veya sonrasında, maternal stabilizasyondan sonra veya doğum eylemi veya doğum öncesi membran rüptürü ile teşhis edildiğinde doğum önerilir. Geç preterm dönemde steroid uygulaması için doğum ertelenmemelidir. 34 0/7. gebelik haftasından daha az şiddetli özelliklere sahip preeklampsili, stabil maternal ve fetal durumu olan kadınlarda, beklenti yönetimi düşünülebilir. Ağır özelliklere sahip preterm preeklampsinin beklenen yönetimine karşı doğumu karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma, bekleme yönetiminin doğumda daha yüksek gebelik yaşı ve iyileştirilmiş yenidoğan sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, Latin Amerika'daki çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, yazarlar 28. haftadan 34. haftaya kadar şiddetli özelliklere sahip preeklampsinin bekleme yönetimi ile hiçbir neonatal fayda bulamamışlardır.

Beklenti yönetiminde yakın maternal ve fetal klinik izleme gereklidir ve laboratuvar testleri (trombosit, karaciğer enzimleri ve serum kreatinin dahil tam kan sayımı) seri olarak yapılmalıdır. Bekleme yönetimi sırasında, Kutu 4'teki bazı kriterleri içerebilen maternal veya fetal durumda bozulma olması durumunda herhangi bir zamanda doğum önerilir. Maternal stabilizasyondan sonra gebelik yaşına bakılmaksızın hızlandırılmış doğum endikasyonları Tablo 9 'da açıklanmıştır.

Tablo 9. Beklenti Yönetimini Engelleyen Koşullar (25)

MATERNAL DURUM
• Kontrolsüz şiddetli aralıklı kan basınçları (sürekli sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg antihipertansif ilaçlara yanıt vermiyor) • Tedaviye dirençli, kalıcı baş ağrıları • Tekrarlanan analjeziklere yanıt vermeyen epigastrik ağrı veya sağ üst ağrı • Görme bozuklukları, motor eksikliği veya değişmiş sensorium • Felç • Miyokardiyal enfarktüs • HELLP sendromu • Yeni veya kötüleşen böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin değeri 1.1 mg/dL'den yüksek veya başlangıç değerinin iki katı) • pulmoner ödem • eklampsi • Plasenta previa yokluğunda şüpheli akut plasental abruption veya vajinal kanama
FETAL DURUM
• Anormal fetal test • fetal ölüm • Maternal tanı anında hayatta kalma beklentisi olmayan fetüs (örneğin, ölümcül anomali, aşırı prematürite) • Umbilikal arter Doppler velosimetrisinde kalıcı ters diyastol sonu akım

Normal fetal parametreler (örneğin, amniyotik sıvı hacmi, Doppler bulguları, antenatal fetal testler) düzenlendiğinde, yukarıda bahsedilen diğer maternal ve fetal kriterlerin yokluğunda beklenti yönetimine devam edilmesi makul olabilir (25).

Bekleme yönetimi, bir dizi antenatal kortikosteroid uygulanmasına müsaade eder ve daha fazla fetal büyüme ve olgunlaşma için süre sağlayabilir. Bu yaklaşımın değerlendirilmesi için hem maternal hem de fetal stabilite gerekli ve uygun seviyede yenidoğan bakımı mevcut bir hastane ortamında yakın bir şekilde izlenmeli ve bir maternal-fetal tıp uzmanı tarafından veya ona danışılarak bakılmalıdır. Bekleme yönetimini ≥ 24 hafta ve < 34 hafta gebeliklerle sınırlandırılır (188,189). Tam bir steroid kürünü tamamlamak için doğumu 48 saat geciktirmek için makul çaba gösterilmelidir. Ancak maternal veya fetal durum bozulursa müdahale gerekli olacaktır. Betametazon ve deksametazon, diğer kortikosteroidlere kıyasla düşük mineralokortikoid aktiviteye sahiptir, hipertansiyonu şiddetlendirmez, şiddetli preeklampsinin şiddetini veya süresini etkilemez ve hipertansiyon ile komplike olan gebelikler dahil olmak üzere yenidoğan sonuçları üzerinde iyi bilinen olumlu etkileri vardır (190, 191). Fetus viabilite sınırının altında ise, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra şiddetli özellikleri olan preeklampsili gebelerin doğurtulması önerilmektedir. Preeklampsisi yönetimi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (180).

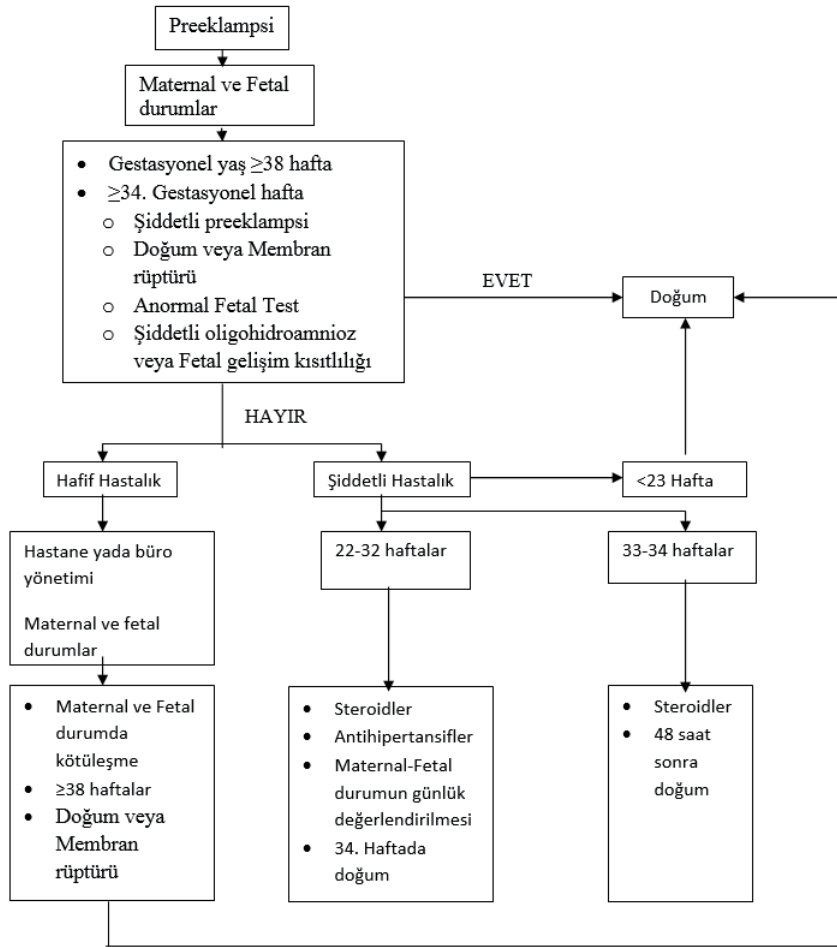
Şiddetli özelliklere sahip preeklampsisi durumunda doğumu hızlandırma kararı doğum şeklinin sezaryen olmasını mecburi kılmaz (192). Servikal olgunluk yeterli değilse indüksiyona başlamadan önce servikal olgunlaştırıcı ajanlar kullanılabilir (193). Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, servikal durum, fetal ve maternal durum göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Gebelik süresince şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsili kadında (en az 160 mmHg sürekli sistolik kan basıncı değeri ve en az 110 mmHg sürekli diyastolik kan basıncı değeri) antihipertansif kullanımı önerilmektedir. (Obstetrik Acil). Şiddetli preeklampsili hastalarda magnezyum sülfat kullanımını önemli ölçüde azalmış eklampsisi oranı ile ilişkilendirildiği için şiddetli preeklampsisi olan kadınlara doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra magnezyum sülfat verilmesini önerilmektedir.

Şiddetli preeklampsisi olan bazı kadınların dolaşımdaki plazma hacmi sınırlıdır ve hemokonsantrasyonları vardır. Bu, maternal sistemik ve uteroplasental dolaşımı iyileştirmek için plazma hacminin kolloid veya kristaloid solüsyonlarla genişletilmesi

gerektiği önerisine yol açmıştır. Bununla birlikte, intravasküler hacim genişlemesi, pulmoner veya beyin ödeme yol açabilen ciddi bir hacim yüklenmesi riski taşır. Üç küçük deneme bulgular plazma hacmi genişlemesinin faydalı olmadığını göstermektedir. Bu tür bir yaklaşımın riskleri göz önüne alındığında, büyük randomize çalışmalardan elde edilen veriler elde edilene kadar kolloid çözeltilerin kullanımından kaçınılmalıdır (180).

Tablo 10. Preeklampsinin yönetimi (180)



1.1.2.10.3. Preeklampside Antihipertansif Tedavi

Akut hipertansiyon tedavisi, gelişmiş ülkelerde maternal mortalite ve morbiditenin en yaygın nedeni olan potansiyel serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemelidir. Kan basıncında ciddi artışlar olan preeklampsili kadınlarda antihipertansif ilaçların kullanımının serebrovasküler sorunları önlediği gösterilmiş olsa da, bu tür bir tedavi hafif preeklampsili kadınlarda hastalığın doğal

seyrini önlemez veya değiştirmez. Yapılan bir çalışmada, antihipertansif ilaçların kullanımıyla ilişkili şiddetli hipertansiyon riski yarı yarıya azaldı, ancak çok az kanıt preeklampsisi riskinde bir fark olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, perinatal mortalite ve morbidite, erken doğum veya gebelik yaşına göre küçük bebek riski üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (180).

Antihipertansif ilaçların kullanımı uteroplakental perfüzyonu azaltabilir veya kötüleşen preeklampsinin hassas bir belirteci olabilen kan basıncındaki artışı maskeleyebilir. Bu nedenlerle hamilelik sırasında hafif hipertansiyon tedavisi genellikle önerilmez; ancak şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsisi hastalarında (sürekli sistolik kan basıncı en az 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncı en az 110 mmHg) inmeyi önlemek için, antihipertansif ajanlar derhal kullanılmalıdır (194,195). Önemli bir ilke, kan basıncını serebral yan etkilerle ilişkili olmayan bir düzeye düşürürken, bağıl hipotansiyona neden olmaktan ve uteroplakental dolaşımı tehlikeye atan plasental yetersiz perfüzyon riskine yol açabilecek alt sınırların (110/80 mmHg) altına düşürmekten kaçınmak için özen gösterilmelidir (196). Sistolik kan basıncı 140-150 mm Hg aralığında ve diyastolik kan basıncını 90-100 mm Hg aralığında tutulmalıdır (197). Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan antihipertansif ilaçlar aşağıdaki Tablo 11’de listelenmiştir (196,197).

Şiddetli olmayan preeklampside NICE birinci basamak antihipertansif olarak labetalol kullanılmasını önerir. Bununla birlikte, hangi antihipertansiflerin en etkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Kabul edilebilir ve yaygın olarak kullanılan alternatifler metildopa ve nifedipindir. Akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyonda, birinci basamak ajanlar olarak intravenöz labetalol, hidralazin veya oral nifedipin verilmesi önerilir. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice'in 2017 Komite Görüşü, özellikle IV erişimi mevcut olmadığında, hemen salınan oral nifedipin kullanımının birinci basamak tedavi olarak düşünülmesini tavsiye etmektedir. Preeklampsisi ile ilişkili akut hayatı tehdit eden hipertansiyon durumunda intravenöz sodyum nitroprusit ikinci basamak olarak kullanılır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, renin inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokerlerinden kaçınılmalıdır. Antihipertansif ajanların eklampsiyi (nöbet) önlemediği iyi bilinmektedir (157).

Tablo 11. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan antihipertansif ilaçlar (196,197)

Atenolol	Mekanizma: Beta bloker Gebelik: Birinci ve ikinci trimesterde kaçının. Fetal büyüme geriliği ve bradikardi ile ilişkili, uteroplasental kan akışını azaltır Emzirme: Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE). labetalolden sonra ikinci sıra Doğum sonrası: Evet Yan etkiler: Gebelikte fetal büyüme geriliği ve bradikardi riski Kontrendikasyonlar: Astım
Kaptopril	Mekanizma: ACE inhibitörü Gebelik: Hayır - ciddi fetal anomali, fetal nefropati ve intrauterin ölümlle ilişkili Emzirme: Üreticiler kaçınmayı tavsiye ediyor; ancak SOGC tarafından tavsiye edilir. Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE) Doğum sonrası: Evet Yan etkiler: Öksürük
Enalapril	Mekanizma: ACE inhibitörü Gebelik: Hayır - ciddi fetal anomali, fetal nefropati ve intrauterin ölümlle ilişkili Emzirme: Prematüre bebekler için değil. Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE), Özellikle kalp/böbrek korumasına ihtiyaç duyan kadınlar için Doğum sonrası: Evet Yan etkiler: Öksürük
Labetalol	Mekanizma: Beta bloker Doz /Etki Başlama/Etki Süre: 20-80mg iv her 10dk / 5-10 dk / 3-6 saat Gebelik: Gebelik kategorisi C'dir. Evet. Şiddetli dirençli hipertansiyonun hızlı kontrolü için intravenöz olarak verilebilir. Emzirme: Üreticiler kaçınmanızı tavsiye ediyor. Anne sütünde çok küçük miktarlarda. Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE) Doğum sonrası: Evet Yan etkiler: Taşikardi, Kalp bloğu Kontrendikasyonlar: Astım
Metildopa	Mekanizma: alfa 2 agonisti Gebelik: Evet, ilk trimester dahil. En uzun pazarlama sonrası sürveyans verileri Emzirme: Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE) Doğum sonrası: NICE kaçınmıyor Yan etkiler: Depresyon, CTG, Metildopa hepatitinde azalmış değişkenlik Kontrendikasyonlar: Ruh sağlığı bozuklukları, Karaciğer hastalığı
Hidralazin	Mekanizma: Arteriyoler Vazodilatör Doz /Etki Başlama/Etki Süre: 5-10 mg iv her 20 dk / 10-20 dk / 3-6 saat Gebelik: Gebelik kategorisi C'dir. Hızlı kan basıncı kontrolü için intravenöz olarak kullanılır. Neonatal trombositopeni ile ilişkili olabilir. Uzun kullanım geçmişi. Hipotansiyon riski nedeniyle hızlı intravenöz bolustan kaçınılmalıdır. Emzirme: Anne sütüne zararlı olamayacak kadar düşük seviyelerde atılır. Doğum sonrası: Evet Yan etkiler: Taşikardi, Baş ağrısı, Flushing, Anjina, Kusma
Nifedipin	Mekanizma: Kalsiyum kanal blokeri Doz /Etki Başlama/Etki Süre: 10 mg oral her 0 dk / 5-10 dk / 3-6 saat Gebelik: Gebelik kategorisi C'dir. 20 hafta sonra. Hızlı kan basıncı kontrolü için kısa etkili formlarda ve uzun süreli idame tedavisi için uzun etkili formlarda mevcuttur. Magnezyum sülfat ile eş zamanlı olarak kullanılabilir. Doğumu engelleyebilir Emzirme: Üreticiler kaçınılmasını tavsiye ediyor, bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE). Anne sütündeki miktarlar zararlı olamayacak kadar küçüktür. Doğum sonrası: Evet Yan etkiler: Baş ağrısı
Nitroprussid	Mekanizma: Venadilatör Doz /Etki Başlama/Etki Süre: 0.25-5 mg/kg/dk /Hemen / 1-2 dk Gebelik: Gebelik kategorisi C'dir. Yan etkiler: Bulantı, Kusma, Siyanid toksikasyonu, Kas krampı

ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; CTG, kardiyotokografi; NICE, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü; SOGC, Kanada Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği.

Nitrovazodilatörler, daha yüksek komplikasyon olasılığından dolayı genellikle birinci basamak ajanlar olarak kullanılmazlar. Nitrogliserin öncelikle venodilatördür. Preeklampsili kadınlarda genellikle intravasküler hacim tükenmiştir, bu nedenle nitrogliserin hacim azalmasını arttırabileceğinden şiddetli hipertansiyonu ve preeklampsisi olan kadınlarda mantıklı ilk antihipertansif seçimi olmayacaktır. Bir intravenöz ajan olan nitroprussid refrakter hipertansiyon için acil şartlarda yoğun bakımda nadiren kullanılır. Çok kısa yarı ömrü hızlı titrasyon için çok etkin olmasını sağlar fakat 4 saati aşan süreli kullanımında maternal ve fetal siyanür toksisitesine neden olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle nitroprussid genellikle, yukarıda bahsedilen ajanlarla yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamadığında kullanılabilecek bir ajan olarak görülmektedir (198). Metildopa, merkezi alfa-adrenerjik reseptörleri sahte bir nörotransmitter (a-metilnorepinefrin) ile uyarır, bu da norepinefrinin kalbe, böbreklere ve periferik damarlara sempatik çıkışının azalmasına neden olur. Metildopa, hamile kadınlarda yüksek kan basıncının tedavisinde yaygın şekilde kullanılır. Ayrıca fetüs için uzun dönemli güvenliği kanıtlanmıştır. Maternal uterin arter Doppler pulsatilitesini ve direnç indekslerini etkilemez, bu da uteroplazental dolaşımı ve dolayısıyla fetal büyümeyi bozmaz. CHIPS (Hamilelikte Hipertansiyon Kontrolü Çalışması) çalışmasında, metildopa ile tedavi edilen preeklampitik kadınlar, labetalol ile tedavi edilenlere kıyasla daha iyi sonuçlara sahip olabilir. Bununla birlikte, metildopa, yavaş etki başlangıcıyla (3 ila 6 saat) yalnızca hafif bir antihipertansif etkiye sahiptir. Birçok preeklampitik kadın, bu oral ajanla tek başına kan basıncı hedeflerine ulaşamayacaktır (157, 199). Bazı ülkelerde hala birinci basamak ilaç olarak kabul edilir, ancak diğer birçok ülkede, yukarıda belirtilen ve genellikle çok daha iyi tolere edilen ilaçlar onun yerini almıştır. Şiddetli hipertansiyonla ilgili randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi, hidralazinin diğer antihipertansif ajanlara göre daha kötü anne ve perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu ve daha kötü tolere edildiğini göstermiştir. Sonuç olarak, birçok ülkede hidralazin artık ilk tercih edilen ilaç değildir. Labetolol, etkinliği hidralazin ile benzerdir, ancak taşikardi ve çarpıntı gibi daha az maternal yan etki ile ilişkilidir. Bununla birlikte, astım veya konjestif kalp yetmezliği varlığında kaçınılmalıdır (200).

1.1.2.10.4. Preeklampside Antikonvülsif Tedavi

Şiddetli preeklampsia tanı kriterlerini karşılayan kadınlar veya yaklaşan eklampsinin önemli belirti ve semptomlarına (şiddetli baş ağrısı, klonus, nörolojik bozukluk) sahip olan hastalarda, eklampsia profilaksisi için magnezyum sülfat tedavisi

düşünülmelidir. Magnezyum sülfat, nöbet riskinde %50-67 oranında azalma, anne ölümü riskinde azalma ile ilişkilidir ve bebeğe bir miktar faydası olabilir (196).

Magnezyum sülfatın etki mekanizması belirsizdir. Başlangıçta, eklampsinin serebral vazospazmın bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülüyordu. Magnezyum sülfat bilinen bir vazodilatatördür ve bu vazospazmı gidererek nöbetleri azalttığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, eklampsinin, serebral hiperperfüzyon ve ödem oluşturan sürekli hipertansiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkması daha olasıdır. NMDA reseptörlerinin uyarılması konvülsan aktiviteye yol açabilir. Magnezyum sülfat, bir N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti olduğu gösterildiğinden, doğrudan bir antikonvülsan aktiviteye sahip olabilir (200). Magnezyum sülfatın antikonvülsif özelliği tam olarak anlaşılamamıştır. Çok yüksek serum konsantrasyonları aracılığıyla periferik nöromusküler blokaj yoluyla iyi bilinen etkinin yanı sıra daha düşük seviyelerde merkezi bir mekanizma ile antikonvülsif etkinliğinin olduğu varsayılmaktadır. Ek olarak nöromusküler plakta asetilkolin salınımını önler veya kalsiyumun yerini alarak membran potansiyeline etki eder ve bu yolakla terapötik etkisini meydana getirir. Terapötik seviyelerde endotel hücrelerinde prostosiklin yapımını artırır ve kalsiyum antagonisti olarak etki gösterir. İntravenöz bolus olarak yapıldığında geçici hafif bir antihipertansif etki gösterir. Ayrıca uteroplental arterlerde vazodilatasyon yapıcı bir etkisinin olduğu da belirtilmiştir (201).

Yapılan bir çalışmada, Magnezyum sülfat almayan şiddetli preeklampsili kadınlarda nöbet oranı %2,0 iken, bu tür tedavi alanlarda bu oran %0,6'dır. Magnezyum sülfat yüklemesinde 15 ila 20 dakika boyunca 4 ile 6 g IV dozları yaygın olarak kullanılır ve hızlı ve tutarlı bir şekilde terapötik bir seviyeye ulaşır. Alternatif bir doz/yol, toplam 10 g için her bir kalçaya kas içinden 5 g magnezyum sülfattır; bununla birlikte, terapötik bir etkinin başlangıcı daha yavaş olacaktır ve kas içi enjeksiyon ağırlıdır. Bu yükleme dozları böbrek yetmezliği olan hastalara güvenle verilebilir. Ardından 2 g/saat idame dozu olarak kullanılması önerilir. İnfüzyona doğumun başlangıcında başlanmalı ve postpartum en az 24 saat devam edilmelidir (202). Antenatal dönemde 24 saatten çok MgSO₄ tedavisinin devam ettirilmesinin faydası bulunmamaktadır. Eğer bu tedaviyi gerektirecek şartlar devam ediyorsa, kısa zamanda doğum gerçekleştirilmelidir (203). İdame fazı sadece patellar refleks varsa (derin tendon reflekslerinin kaybı semptomatik hipermagnezeminin ilk belirtisidir),

solunum dakikada 12'den fazlaysa ve dört saatte idrar çıkışı >100 mL ise verilir. Nöbetlerin önlenmesini sağlamak için net bir eşik magnezyum konsantrasyonu belirlenmemiştir, ancak tekrarlayan nöbetler veya toksisite ile ilgili endişeler nedeniyle serum seviyeleri kontrol edilirse 4,8 ila 8,4 mg/dL (1,9 ila 3,5 mmol/L) aralığı önerilir (204).

Magnezyum sülfat kullanımı, enjeksiyon bölgesinde ısınma hissi, kızarma, mide bulantısı veya kusma, kas zayıflığı, baş dönmesi ve tahriş gibi yüksek oranda küçük yan etkilerle ilişkilidir. Ayrıca magnezyum sülfat kullanımı solunum depresyonu ve doğum sonu kanama gibi önemli yan etkilerle ilişkilidir (202). Magnezyum sülfatın solunum depresyonu ve kardiyak arrest gibi yan etkileri büyük ölçüde düz kas gevşetici etkisinden meydana gelir. 9 mg/dL (7 mEq/L) serum magnezyum düzeyinde derin tendon refleksi kaybı, 12 mg/dL (10 mEq/L) solunum depresyonu ve 30 mg/dL (25 mEq/L) kardiyak arrest oluşur. Buna göre, derin tendon refleksleri mevcut olduğu sürece daha ciddi toksisiteden kaçınılır. Magnezyum sülfat neredeyse tamamen idrarla atıldığından, solunum durumu ve tendon reflekslerinin izlenmesine ek olarak idrar çıkışının ölçülmesi klinik izlemenin bir parçası olmalıdır. Böbrek fonksiyonu bozulursa, serum magnezyum seviyeleri hızla yükselir ve bu da hastayı önemli yan etkiler riski altına sokar. Serum seviyesi 9.6 mg/dL'yi (8 mEq/L) geçerse infüzyon durdurulmalı ve 2 saatlik aralıklarla serum magnezyum seviyeleri belirlenmelidir. Serum seviyesi 8,4 mg/dL'nin (7 mEq/L) altına düştüğünde infüzyon daha düşük bir hızda yeniden başlatılabilir. Yaklaşan solunum depresyonu riski altındaki hastalar, trakeal entübasyon ve üriner atılım oranını hızlandırmak için intravenöz furosemid ile birlikte 3 dakika boyunca 10 mL IV %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu ile acil düzeltme gerektirebilir.

Magnezyum sülfat nöbeti durdurmak için değil, tekrarlayan konvülsiyonları önlemek için gereklidir. Eklampsili kadınlar zamanında doğurtulmalıdır. Ancak eklampsi tek başına sezaryen doğum için bir gösterge değildir. Hasta stabilize olduğunda, doğum yöntemi kısmen gestasyonel yaş, fetal prezentasyon ve servikal muayene bulguları gibi faktörlere bağlı olmalıdır. Konvülsiyonlar tekrarladığında, 2-4 gram daha magnezyum sülfatın 5 dakikada IV uygulanabileceği öne sürülmüştür. Magnezyum sülfata refrakter (bolustan 20 dakika sonra veya ikiden fazla tekrarlamadan sonra hala nöbet tutuyor) vakalarda, sodyum amobarbital (3 dakikada

250 mg IV), tiyopental (50 mg/dakika) veya fenitoin (1.250 mg IV bir oranda) kullanılabilir. Bu durumlarda yoğun bakım ünitesinde endotrakeal entübasyon ve yardımcı ventilasyon uygundur. Magnezyum sülfat tedavisine dirençli vakaların çoğunda beyin görüntülemeye anormal bulgular olabileceğinden kafa görüntüleme de düşünülmelidir (25).

1.1.2.10.5. Postpartum Yönetim

Preeklampsili hastalar doğumun ardından kan basıncı ve hastalığın şiddetli olduğunu gösterebilecek bulgular açısından yakın bir şekilde takip edilmelidir ve aldığı – çıkardığı takibi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bazı hastaların postpartum kan basınçları yüksek seyredebilir. Ayrıca preeklampitik nöbetlerin büyük bir kısmı ilk 24 saatte, neredeyse hepsi ilk 48 saatte, 3'te 1'lik kısmı ise postpartum meydana gelmektedir. Bu sebeple magnezyum sülfat profilaksine 24 saat devam edilmelidir. Preeklampside doğum sonrası persistan trombosit düşüklüğü mevcutsa deksametazon uygulaması (iki kez intravenöz 10 mg deksametazon 12 saatlik aralıklarla, ardından en fazla iki ek intravenöz 5 mg deksametazon 12 saatlik aralıklarla) tavsiye edilmektedir (205).

Preeklampsisi sonrasında kan basınçlarının normal düzeyini bulması, doğum sonrası 12. Haftaya kadar sürebilir. Ancak kronik hipertansiyon tanılı hastalarda kan basınçları doğum sonrası 12. haftadan sonra da yüksek seyretmeye devam eder. Bu nedenle doğum sonrası ilk 72 saat boyunca hastanede veya evde kan basıncının sık sık takip edilmesini ve kabul edilebilir bir aralıkta ise, doğum sonrası 7-10.günde takip vizitinde kan basıncı ölçülmü önerilir. Bazı hastalar daha uzun izleme gerektirecektir; preeklampsinin bütün belirti ve semptomları iyileşene kadar devamlı izlem gerekmektedir. Doğumdan 3.ay ila 6.ay sonrasında da kalıcı anormal bulguları olan hastalarda alternatif tanıların aranması gerekir (206).

1.1.2.11. Preeklampsisi Öngörüsünde Kullanılan Testler

Preeklampsisi önlenemez, bu nedenle yönetim büyük ölçüde yüksek riskli kadınların belirlenmesini ve gerektiğinde doğumu başlatarak komplikasyonları önlemeyi içerir. 1950'lerden bu yana preeklampsiye bağlı anne ölümlerinin sayısındaki azalma, kısmen gebelik sırasında kan basıncının daha iyi izlenmesi ve tedavisine bağlı olabilir, ancak bu komplikasyon riskini taşıyan gebe kadınların daha erken

saptanmasına ihtiyaç vardır (207). Modern obstetrikte büyük bir zorluk, erken başlangıçlı PE açısından yüksek risk taşıyan gebeliklerin erken teşhisi ve plasentasyonu iyileştirmek ve hastalığın prevalansını azaltmak için gerekli önlemlerin alınmasıdır (208).

Preeklampsinin öngörüsü ve erken tanısı, heterojen klinik prezentasyonu ve belirsiz patofizyolojisi nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Ancak, giderek artan sayıda kanıt, birinci ve ikinci trimesterdeki biyokimyasal ve biyofiziksel parametrelerin bir kombinasyonunun, erken başlangıçlı ve/veya şiddetli preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Kullanılan yöntemlerde erken başlangıçlı preeklampsinin tahmini genel olarak geç başlangıçlı preeklampsinin tahmininden daha iyidir (209). Preeklampsi öngörüsünde kullanılan testlerin bazıları aşağıdaki Tablo 12'de yer alır ancak hepsini içermemektedir (1). Birçok çalışma, preeklampsinin öngörüsü için potansiyel biyobelirteçlerin değerini araştırmıştır. 11-13 ve 19-24 gestasyonel haftalarında yararlı bulunanlar ortalama arter basıncı (MAP), uterin arter pulsatilite indeksi (UtA-PI) ve plasental büyüme faktörüdür (PLGF), erken üçüncü trimesterde MAP, UtA-PI, PLGF'dir. Serumda çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFLT-1) ve geç üçüncü trimesterde MAP, PLGF ve sFLT-1'dir (210). Maternal serum PAPP-A ve PlGF, kapsamlı bir şekilde araştırılan ve PE'nin erken tahmininde umut verici sonuçlar veren iki biyokimyasal belirteçtir (208).

Preeklampsi için yüksek risk faktörleri arasında preeklampsili önceki gebelik, çoğul gebelik, böbrek hastalığı, otoimmün hastalık(sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu gibi), tip 1 veya tip 2 diyabetes mellitus ve kronik hipertansiyon, nulliparite yer alır (210). Fakat, anne faktörlerinin ve öyküsünün preeklampsiyi tahmin etmedeki etkinliği oldukça sınırlıdır. Yapılan bir taramada, maternal faktörlerin preeklampsinin öngörüsündeki duyarlılığı %77, özgüllüğü %54 ve pozitif prediktif değeri %7 olarak tespit edilmiştir (208). Preeklampsi öngörüsünde maternal risk faktörleri ve öykü özellikleri tek başlarına yeterince etkili değildir. Preeklampsi riskini belirlemek için bunlarla ille beraber diğer belirteçler kombine olarak değerlendirilmelidir (207).

Tablo 12. Preeklampsia öngörüsünde kullanılan testler (1,208).

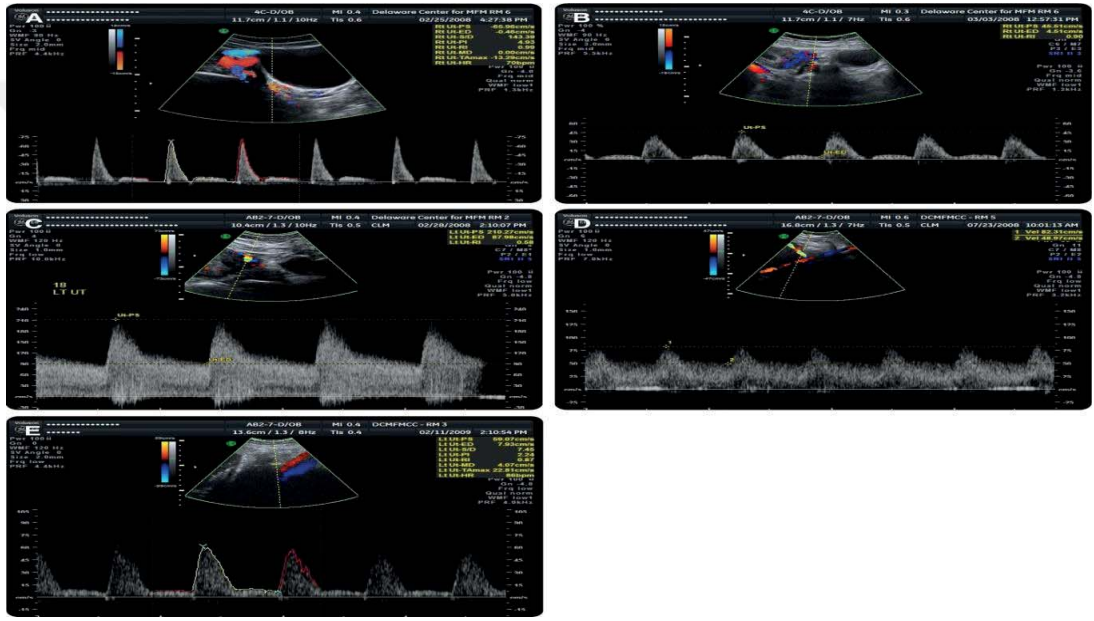
1. Plasenta perfüzyon ve vasküler resistans disfonksiyon testleri
Roll over test
İzometrik kavrama veya soğuk uyarı testi
İntravenöz anjiyotensin II infüzyonu
2. trimestirde ortalama arter basıncı
Trombosit anjiyotensin II bağlanması
Uterin arter doppler veya Fetal kraniyal Doppler velosimetri
24 saatlik ayaktan kan basıncı monitörizasyonu
2. Feto-plasental ünite endokrin disfonksiyon testleri
İnsan koryonik gonadotropin (HCG)
Alfa-fetoprotein (AFP)
Östriol
Gebelikle-ilişkili protein A (PAPP A)
İnhibin A
Aktivin A
Plasental protein 13 (PP13)
Prokalsitonin
Kortikoprotein (CRH)
3. Renal disfonksiyon testleri
Serum ürik asit
Mikroalbuminüri
İdrarda kalsiyum ve kallikrein
Mikrotransferrinüri
N-asetil- β -glukozaminidaz
Sistatin C
4. Endotel disfonksiyon ve oksidatif stres testleri
Trombosit aktivasyon molekülleri
Fibronektin
Endotel hücre adezyon molekülleri
Prostaglandinler
Prostasiklin
MMP-9
C-reaktif protein
Sitokinler
Endotelin
Homosistein
Serum lipidler
Antifosfolipid antikorları
Plasminojen aktivatör inhibitör (PAI)
Leptin
Plasental büyüme faktörü (PLGF)
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
Fms-benzeri tirozin kinaz reseptörü-1 (sFlt-1)
Endoglin gini anjiyotensin ve antianjiyotensin faktörler
5. Diğerleri
Antirombin III (AT-3)
Atrial natriüretik peptid (ANP)
Beta 2 mikroglobulin
Genetik belirteçler

Yapılan başka bir çalışmada ise, kullanılan parametrelerden bağımsız olarak düşük riskli kadınlarda preeklampsi taraması, %8 ila %33 arasında değişen çok düşük pozitif prediktif değerlerle ilişkilidir. Bu nedenle, tarama pozitif hastaların çoğunda hastalık gelişmeyecektir ve tarama pozitif grupta herhangi bir profilaktik müdahale gereksiz yere yapılacaktır (25). Fayda kanıtı olmaksızın preeklampsi için ilk trimester taramasının önemli bir endişesi, %3'lük bir pozitif prediktif değeri için vakaların yanlış pozitif (%97) olarak tanımlanan istenmeyen sonuçlarıdır. Şu anda, preeklampsinin öngörülmesi için ilk trimester taramasının yararlarını ve risklerini değerlendiren hiçbir prospektif çalışma veya randomize çalışma bulunmadığından preeklampsi taraması için bu tür testlerin tek başına kullanımı deneysel olarak kalmalıdır (211).

Ortalama Arter Basıncı (OAB): Ortalama Arteriyal Basınç (OAB) sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncının 2 katının toplamının 3'e bölünmesi ile hesaplanır ($OAB = (SKB + 2DKB) / 3$). Yapılan bir meta-analiz çalışmada, ortalama arter basıncının (OAB), birinci veya ikinci trimesterdeki düşük riskli kadınlar arasında tek başına sistolik veya diyastolik kan basıncı ölçümlerinden daha fazla preeklampsi öngördüğü tespit edilmiştir (212), OAB üzerinde önemli etkisi olan değişkenler, gebelik yaşı, maternal yaş, maternal vücut ağırlığı, boy ve ırk, kronik hipertansiyon öyküsü, Tip 1 ve Tip 2 hastalık için benzer etkiye sahip diabetes mellitus, PE ile birlikte veya olmadan önceki gebelik durumu ve gebelik sırasında sigara içmedir. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)'nın preeklampsi risk değerlendirmesi ve taramada etkin kullanımı için bu ortak değişkenler dikkate alınmasıyla belirlenmiş olan multiple of median (MoM) değerlerinin kullanılması gerekmektedir (213).

Uterin Arter Doppler Velosimetrisi: Uteroplental dolaşım yoluyla kan akışı, doppler ultrason kullanılarak non-invaziv olarak incelenebilir. Uterin arterin (UtA) kendisine özgü dalga formu vardır. Gebe olmayan durumda sistol sırasında uterin arter akış hızında hızlı bir artış ve düşüş olurken ve erken diyastolde inen dalga biçiminde bir "çentik" oluşur (Şekil 10, A). Hamilelik sırasında, 8 ila 16. haftalar arasında uterin arter kompliyansında önemli bir artış olur ve bu, 26. gebelik haftasına kadar daha az devam eder (Şekil 10, A-D). Uyumdaki bu fizyolojik değişiklik, gebeliğin 20 ila 26. haftaları arasında diyastolik çentiğin kaybına neden olmuştur. Normal gebeliklerde uterin arterlerdeki akım direnci gebelikle birlikte azalır, bu da spiral arterlerin trofoblastik invazyonunu ve bunların düşük dirençli damarlara

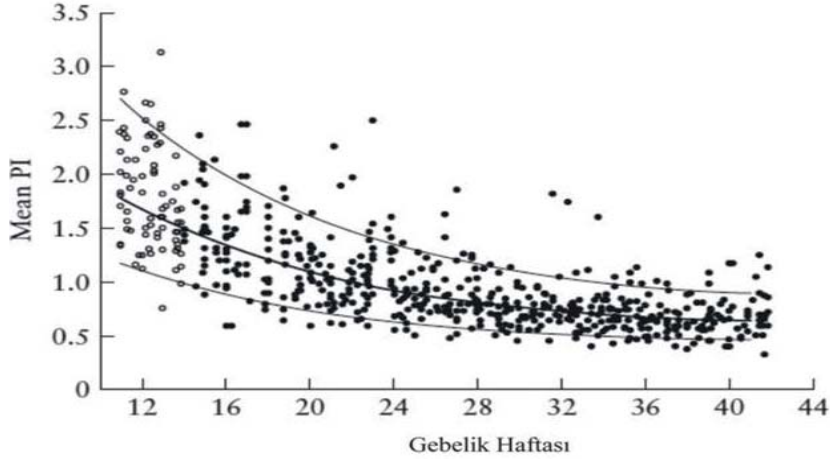
dönüşmesini yansıtır. Yerleşik preeklampsi veya fetal büyüme kısıtlaması olan gebeliklerde yapılan çalışmalar, uterin arterlerdeki akım direncinin arttığını göstermiştir ve bu, histopatolojik çalışmalardan elde edilen, bu tür gebeliklerde maternal plasental arterlerin düşük dirençli damarlara normal gelişiminde başarısızlık olduğu bulgularıyla uyumludur (214,215). Teorik yönden, plasental vasküler rezistansta patolojik bir artma, maternal uterin damarların anormal doppler akım incelemeleri ile saptanabilmelidir ve bu, preeklampsi ve fetal büyüme geriliğine benzer hastalıkları için riskli kadınları belirleme potansiyeli sunabilir (214).



A, Hamile olmayan hasta. B, Birinci üç aylık dönem. C, İkinci üç aylık dönem. D, Üçüncü üç aylık dönem. E, Yüksek direnç gösteren anormal uterin arter Doppler dalga formu.

Şekil 10. Gebe olmayan ve gebe hastada uterin arter Doppler ultrasonografi (214)

Uterin arter doppler değerlendirmesi uterusun iki taraflı yanında olan uterin arterlerin renkli akımında ile belirlenmesiyle yapılır. Örnekleme odacığı (sample gate) en az 2 mm genişlikte olmalı, damarın tamamını kapsamalı ve açısı $<30^\circ$ olmalıdır. Uterin arterin pik sistolik velositesi (PSV) $> 50-60$ cm/s olmalıdır (216). Plasentanın yerleştiği yere göre sağ ve sol UtA-PI değerleri farklı olur, plasentaya yakın yerdeki uterin arter direnci düşüktür (217). Bu sebeple uterin arter doppler öngörüsünde, sağ ve sol UtA-PI lerin ortalama değeri veya düşük olan PI değeri kullanılmaktadır. Ortalama UtA PI ($\text{UtA sağ PI} + \text{UtA sol PI} / 2$) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı Şekil 11’de gösterilmiştir (218).



Şekil 11. Ortalama UtA PI ((UtA sağ PI+UtA sol PI) / 2) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı (218).

İndeks veya kullanılan indeks kombinasyonlarına bakmaksızın, sadece tek uterin arter doppler çalışmaları, erken başlangıçlı preeklampsi gelişmesi için düşük prediktif öneme ve hatta geç başlangıçlı preeklampsi için daha düşük bir değere sahiptir (25). Genel olarak, preeklampsiyi öngörmeye uterin arter doppler analizinin değeri zayıftır; 2008'de yayınlanan bir meta-analiz, uterin arter doppler analizinin ikinci trimesterde birinci trimesterden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (212). Uterin arter Doppler'in preeklampsiyi öngörmeye genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 34-76 ve % 83-93 arasında değiştiği tespit edilmiştir. İkinci trimester doppler taramasında direnç artışı saptandığında preeklampsinin meydana gelme riski yaklaşık 6-7 kat yüksek olurken, normal doppler bulgularında ise risk yarı-yarıya düşmektedir (219). Gebeliğin ikinci trimesterinde anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin maternal plazma/serum konsantrasyonları, uterin arter Doppler hız ölçümü ile birleştğinde, erken başlangıçlı preeklampsi için orta ila yüksek tahmin doğruluğuna sahip gibi görünmektedir. Uterin arter Doppler taraması 11.-14. ve 22.-24. gebelik haftalarında rutin ultrasonografi taramaları esnasında rahatlıkla ek maliyete gerek olmadan uygulanabilir. İkinci trimester tarama, birinci trimestere göre daha etkilidir. Fakat profilaktik uygulamaların etkinlik göstermesi için 16.gebelik haftasından önce yapılması gerekmektedir (220).

Biyokimyasal Belirteçler: Preeklampsi öngörüsünde çok fazla sayıda biyokimyasal belirteç kullanılmaktadır. Biyokimyasal belirteçler diğer parametreler ile beraber kullanıldığında etkin olurlar, hiçbirisi tek başına yeterli etkinlik gösteremez

(221). Antianjiyojenik faktörlerin çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt1) ve çözünür endoglin (sEng) salgılanmasında artış ve ayrıca iskemiye maruz kalma sırasında pro-anjiyojenik faktörler vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) üretiminde azalma, muhtemelen preeklampsinin patogenezeine katkıda bulunur (133).

Klinik preeklampsi tablosu gelişmeden önce maternal PlGF ve VEGF serum düzeyleri azalmaya başlarken, buna karşılık eş zamanlı olarak maternal sFlt-1 ve sEng serum düzeyleri artmaya başlar (222). Tüm preeklampsi olgularında bu faktörlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %30-50 ve %90 civarındadır (119).

Gebeliğin ilk üç ayında, düşük maternal serum konsantrasyonlarında PlGF, yüksek uterin arter pulsatilite indeksi ve diğer maternal parametrelerin bir kombinasyonunun, 34. gebelik haftasından önce doğum gerektiren preeklampsi geliştirecek hastaların %93.1'ini belirlediği bildirilmiştir (25)

sFlt-1:PlGF oranı, preeklampsiyi ve preeklampsideki olumsuz sonuçları öngörmek için en iyi test olabilir, ancak gebeliğin erken döneminde çok yararlı değildir (223). Preeklampsinin öngörülmesi için kandaki sFlt-1:PlGF oranını değerlendiren sistematik bir derlemede (15 çalışma, 534 preeklampsi vakası ve 19.587 kontrol), havuzlanmış duyarlılık yüzde 80 (%95 CI 0.68-0.88), özgüllük yüzde 92(95 % GA 0.87-0.96), pozitif olabilirlik oranı 10.5 (%95 GA 6.2-18.0) ve negatif olabilirlik oranı 0.22 (%95 GA 0.13-0.35) olarak belirlenmiştir (224). Bununla birlikte, bu bireylerin tümü en az 20 haftalık gebelik haftasındadır. Preeklampsi gelişen hastalarda bu belirteçlerin düzeylerinin gebeliğin ikinci yarısına kadar önemli ölçüde değişmez ve büyük değişiklikler üçüncü trimesterde meydana gelir. 2022'de uluslararası bir uzman grubu, sFlt-1:PlGF oranı testinin kısa vadeli preeklampsi tahmini için bir araç olarak kullanılabileceği ve yüksek riskli hastalarda veya klinik olarak preeklampsi şüphesi olan hastalarda tanıya yardımcı olabileceği sonucuna varmıştır, ancak testin 20+0 ve 36+6 gebelik haftaları arasında kullanılması önerilir (225). Otuzyedinci gebelik haftası civarında başvuran kadınlarda sFlt-1/PlGF oranının hesaplanması preeklampsinin dışlanması açısından yararlı bir öngörü yöntemidir. Bu sonuçlar özellikle geç gebelik haftalarında preeklampsi öngörüsünde klinik rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Oksidatif stres belirteçlerinin preeklampsiyi öngörebileceği düşünülmektedir. Yüksek lipid peroksit düzeyi ile azalmış antioksidan aktivite bu olasılığı öne çıkarmaktadır (1).

Human koryonik gonadotropin (B-hCG), pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP) ve inhibin-A, 1. ve 2. trimester aneuploidi tarama testinde yer alan plasenta kaynaklı proteinlerdir. Bir meta-analizde, 2,0–2,5 MoM üzerindeki hCG değerinin preeklampsinin öngörüsündeki duyarlılığı %21, özgüllüğü %91, pozitif ve negatif likelihood ratioları 2,4 ve 0.9 olarak tespit edilmiştir. Alfa-feto protein için, 2,0 MoM'un üstündeki değer preeklampsinin öngörüsündeki duyarlılığı %13, özgüllüğü %96, pozitif ve negatif likelihood ratioları 3,3 ve 0,9 olarak raporlanmıştır (219). PAPP-A için, 0,4 MoM altında olan değerlerin preeklampsinin öngörüsündeki duyarlılığı %10, özgüllüğü %95, pozitif ve negatif likelihood ratioları 2,0 ve 0,9 olarak tespit edilmiştir. İlk trimester PP-13 seviyelerindeki anlamlı düşüşün preeklampsinin öngörüsündeki etkinliği değerlendirildiği zaman duyarlılığı %60, özgüllüğü %80, pozitif ve negatif likelihood ratioları 4,0 ve 0,4 olarak raporlanmıştır ve PP-13'ün zayıf-orta derecede etkin bir test olduğu neticesine ulaşılmıştır (226).

Endotel hasar belirteci olarak kullanılan fibronektinin artışının, preeklampsinin öngörüsündeki etkinlikleri bir sistematik derlemede; %50 sensitivite için spesifitelerin %43-96, pozitif likelihood ratiolarının ise 1,2- 11,5 arasında değiştiği raporlanmıştır. Bu nedenle, fibronektinin ölçülmesinin preeklampsinin öngörüsünde yeteri kadar klinik yararı olmadığı neticesine varılmıştır (220).

Sitotrofoblastların apoptozu sonucu salgılanan cffDNA miktarının preeklampitik gebelerde anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (227). Preeklampitik hastalarda cffDNA seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bu artışın da özellikle erken başlangıçlı preeklampsinin olgularında bariz olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (228). Buna bağlı olarak maternal kanda cffDNA preeklampsinin öngörüsünde etkili olabilecek potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

1.1.3. Visinin Benzeri Protein'ler (VSNL'ler) ve VILIP-1

Visinin like protein-1 (VILIP-1) Nöronal Kalsiyum Sensör proteinleri arasında yer alır. Nöronal kalsiyum (Ca^{+2}) sensör proteinleri (NCSP), 1990 yıllarının başında nöronlarda Ca^{+2} 'nin düzenleyici fonksiyonunun önemini belirten çeşitli Ca^{+2} algılayıcı proteinler tanımlanmıştır. Nöronal kalsiyum (Ca^{+2}) sensör proteinleri

(NCSP), nöronal diferansiyasyon, büyüme, değişik sinaptik plastisite, öğrenme üstünde etki gösteren hücre düzeyinde birçok sinyal yolaklağını kullanılabilen ve birçok nörolojik sistemik ve onkolojik hastalığın patogeneğinde etkisi olduğu ileri sürülen son yılların önemli olan araştırma konuları arasında yer alır (16, 17).

Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesi olan visinin like protein-1 (vilip-1) hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasındaki hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. VILIP-1 191 amnioasit içeren düşük molekül ağırlıklı (yaklaşık 22 kDa) bir stoplazmik proteindir. Bu protein, nöronlarda kalsiyuma bağımlı sinyal iletimi üzerinden etki gösterir. Vilip-1'in insanda ve ratlarda birçok periferik dokuda da sentezlendiği bulunmuştur. Vilip-1'in sadece dsantral sinir sisteminde değil diğer periferik dokularda da bir takım rollere sahip olduğu bilinmektedir. Vilip-1, adenilat siklaz ve guanilat siklaz ile etkileşerek hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenler. Siklik nükleotidlerden cAMP ise hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre göçünde etkilidir. Bu proteinlerin hipertansiyon, diyabetik nefropati, amyotrofik lateral skleroz, alzheimer hastalığı, inme ve şizofreniye kadar değişebilen bir dizi hastalığın patofizyolojik fonksiyonunda rolü olduğu belirtilmiştir (16-19). Bu patofizyolojik rollerden bazılarının moleküler ve hücresel mekanizmalarına yeni yeni açıklık getirilmeye başlanmıştır.

Son zamanlarda fizyolojik ve biyokimyasal analizler NCSP'lerinin yeni özelliklerini ve fonksiyonlarını göstermiştir. NCSP ailesinin üyesi olan VSNL'ler aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar yoluyla VSNL'lerin fizyolojik ve patolojik şartlar altında hücre ölümü, migrasyon, diferansiyasyon üzerinde etkili olduğu saptanmış ve ayrıca trofoblastik aktivite süreçlerine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir. Özellikle vurgulamak gerekir ki NCS proteinlerinin, daha öncelerinde öyle zannedilse de sinir sistemine has bir gen ailesi olmadığı tespit edilmiştir. Diğer organların çoğunda ekspresyonu gözlenmiştir. Periferik dokularda VILIP-1 dizileri çeşitli dokularda ortaya çıkmıştır. Prostat, böbrek, akciğer, pankreas, karaciğer, overler, testis, plasenta, kalp, adrenal bez, mide ve kolon gibi dokularda da mevcut olarak gösterilmiştir (20-23). VILIP-3'ün de; böbrek, dalak, testislerde ve hematopoetik sistem ile bağırsak hücrelerinde varlığı tespit edilmiştir (229, 230). Ek olarak, VSNL'ler, hepatosellüler karsinom, adenokarsinom, oligodendroglioma, akciğer skuamöz hücreli karsinom ve baş-boyun tümörleri gibi

kanser dokularında da tespit edilmiştir. Bu sebeple, VSNL'lerden VILIP-1'in kanser ve hücrel invazyonun patofizyolojisinde yer alması akla yatkındır. Örneğin gerçekten de, insan kanserlerinden özefagus skuamöz hücreli karsinom (SCC)'unun, derinin SCC'lerinin ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarının VILIP-1 ekspresyonunu sergilemediği gözlenmiştir (231, 232). VILIP-1 ailesi skuamöz hücreli karsinomun tümöral hücre düzenlenmesinde rol alır ancak VILIP-1'in hücre inazivliğini azaltma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Yapılan bir çalışmada VILIP-1'in yüksek ölçüde istilacı SCC hücrelerinin hücre yapışmasını ve göçünü/istilacılığını azalttığı gösterilmiştir. VILIP-1'in aşırı ekspresyonu ayrıca migrasyon yeteneğinin azalmasına yol açmıştır. VILIP-1 ekspresyonunun azalması veya olmaması bir tümör baskılayıcı işlevi düşündüren, yapışma kabiliyetindeki değişiklikler ve artan hücre hareketliliği ile karakterize edilen daha gelişmiş habis bir fenotipe yol açar. VILIP-1 ekspresyonu yüksek dereceli, agresif daha çok diferansiye SCC'lerde belirgin şekilde azalmış veya tespit edilememiştir. Aksine daha az diferansiye ve daha az agresif olan SCC'lerde ise yüksek seviyede ekspresyonu olduğu gözlenmiştir (22, 231). Bunların tersine, VILIP-1'in, oldukça invaziv nöroblastomda az invaziv tipine kıyasla aşırı ekspresyonu gözlenmiştir. Visinin benzeri protein-1 nöroblastomun proliferasyon ve invaziv özelliğini artırır. VILIP-1'in klinik evreyle (metastatik durum) ilişkili olduğu tespit edilmiştir (24).

VILIP-1'in aşırı ifadesinin anoikis inhibitörü olan trkB'nin ekspresyonunu upregüle; intracellüler adezyon molekülü 1'in (ICAM-1), ana histo-uyumluluk kompleksi sınıf 1 (MHC-1) ve hücre adezyon molekülleri CD44 ve CD44v6' nın ekspresyonunu down regüle ettiği gösterilmiştir. Böylelikle, VILIP-1'in hücre göçünü düzenlediği ve dolayısıyla başta trofoblastik ve vasküler hücreler olmak üzere hücrelerinin invazyon özelliklerini etkilediği gösterilmiştir. Bu şekilde hücre istilasını ve metastazını arttırmaktadır (24).

Renal hücreli kanserlerde, çevresel yayılım, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve uzak organ metastazları gibi özelliklerin hastalık prognozu ve sağ kalımla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Bu bilgiler ışığında hipertansif ve nöronal özellikleri başta olmak üzere multisistemik bir hastalık olan ve patofizyolojisinde hücrel göç ve trofoblastik invazyon anomalisinin etkili olduğunu bildiğimiz halde tam anlamı ile henüz

aydınlatılamamış bir hastalık olan preeklampside serum VILIP-1 düzeyi miktarının, preeklampsisi tanısı olmayan kontrol grubu gebe kan serum miktarından anlamlı olarak ayrışacağı öngörülmektedir. Hücresel düzeydeki etkileri göz önüne alındığında VILIP-1, preeklampsinin patofizyolojisini aydınlatmada dikkate değer olabilir. Yerli ve yabancı kaynaklar için incelediğim literatür araştırmasında VILIP-1 düzeyinin literatürde Tip-2 DM gibi bazı multisistemik hastalıklar, invaziv özellik gösteren kanserler ve nöronal hücre göçü defekti olan SSS hastalıklarının bazılarında (MS, Demans) çalışılmış olup preeklampsisi tanılı gebelerde VILIP-1 seviyesiyle ilgili henüz araştırma yapılmamıştır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2022- Ekim 2022 tarihleri arasında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 90 gebe dahil edildi. Çalışmaya Hastane Girişimsel olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı (Etik kurul karar no: 2022/05-10 Oturum tarihi: 07.04.2022). Sağlıklı gebeler (Grup 1, n = 30), preeklampsili gebeler (Grup 2, n = 30) ve ağır preeklampsili gebeler (Grup 3, n = 30) olarak ayrıldı.

Dışlama kriterleri çoğul gebelik, gestasyonel diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, gebelikte tanınan bulaşıcı hastalıklar, erken membran rüptürü, aktif doğum, polihidramnios ve diğer eşzamanlı tıbbi komplikasyon belirtileri idi. Kontrol grubundaki kadınlarda gebelik komplikasyonu ve fetal distress bulgusu yoktu ve gebelik yaşına uygun büyüklükte sağlıklı yenidoğanlar doğurdular.

Gebelik yaşı adet tarihlemesi ile hesaplandı. Hamileliği ve gebelik yaşını doğrulamak için ultrason yapıldı. Preeklampsi, ACOG ve Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı Gebelikte Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu (25) tarafından önerilen katı kriterlere göre teşhis edilmiş ve sınıflandırılmıştır:

Preeklampsi için Tanı Kriterleri

Tansiyon

- Daha önce normal kan basıncı olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez sistolik kan basıncı 140 mm Hg veya daha fazla veya diyastolik kan basıncı 90 mm Hg veya daha fazla,
- 160 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 110 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı (Zamanında antihipertansif tedaviyi kolaylaştırmak için şiddetli hipertansiyon kısa bir aralıkta (dakikalar) doğrulanabilir).

ve

Proteinüri

- 24 saatlik idrar toplama başına 300 mg veya daha fazla veya
- 0,3 mg/dL veya daha fazla protein/kreatinin oranı veya
- 2+ seviye çubuğu okuması (yalnızca diğer nicel yöntemler mevcut değilse kullanılır),

Veya proteinüri yokluğunda, aşağıdakilerinin herhangi birinin yeni başlangıcı ile yeni başlangıçlı hipertansiyon:

- Trombosit sayısı $100.000 \times 10^9 /L'$ den az,
- Serum kreatinin konsantrasyonları 1.1 mg/dL' den yüksek veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması,
- Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal konsantrasyonun iki katına yükselmesi,
- Pulmoner ödem,
- İlaça yanıt vermeyen ve alternatif tanılar veya görsel semptomlarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı.

Şiddetli özellikleri olan preeklampsi

- 160 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya en az 4 saat arayla iki kez 110 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı (bu saatten önce antihipertansif tedaviye başlanmadıysa),
- Trombositopeni (trombosit sayısı $100.000 \times 10^9 /L'$ den az),
- Alternatif tanılarla açıklanmayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve karaciğer enzimlerinin anormal şekilde yükselmiş kan konsantrasyonları (normal üst sınırın iki katından fazla) veya şiddetli persistan sağ üst kadranda veya ilaçlara yanıt vermeyen epigastrik ağrı
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu 1.1 mg/dL' den fazla veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması),
- Pulmoner ödem,
- İlaça yanıtsız ve alternatif tanılarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı,
- Görsel rahatsızlıklar yer alır.

Preeklampsi kriterlerini karşılayan ancak şiddetli preeklampsi olmayan kadınlara preeklampsi teşhisi kondu.

2.1. Kanların toplanması ve Visinin like protein-1 ölçümü

Olgulardan rutin laboratuvar parametrelerini ve Visinin like protein-1 düzeylerini değerlendirmek için kan örnekleri alındı. Visinin like protein-1 değerlendirmesi için 5 ml venöz kan alındı, 5000 devirde santrifüjlendi ve elde edilen serumlar kullanım anına kadar -20°C' de saklandı. Serum Visinin like protein-1

düzeyleri Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ELISA kitleri (BIOABB, Human VISNIN Enzyme-linked Immunoassay kit, BIOABB, China, WuHan) kullanılarak enzim bağlantılı immünoassay (ELISA) ile ölçüldü.

2.2. İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi, grup varyanslarının homojenliğini test etmek için Levene testi ve gruplar arasındaki farkların anlamlılığını belirlemek için Kruskal-Wallis varyans analizi yapıldı. Anlamlı olarak farklı bulunan değerler için ($p < 0,05$) gruplar Mann-Whitney U (MWU) testi kullanılarak ikili olarak karşılaştırıldı. Anlamlılık artışını önlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. $p < 0,017$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının, obstetrik ve demografik özellikleri.

PARAMETRE	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 20)	Grup 3 (n = 20)	p değeri
Yaş (yıl)	27,25±5,84	31,20±7,75	30,75±7,45	AD
Gebelik Yaşı (hafta)	37,6±1,81	36,20±2,5	32,70±3,6	*
Gravida (adet)	2,00±1,12	2,30±1,26	1,85±1,08	AD
Parite (adet)	0,80±1,00	1,15±1,18	0,65±0,87	AD
VKİ(kg/m ²)	26,40±2,3	25,20±1,9	25,60±1,81	AD
Doğum Ağırlığı (gram)	3093,50±395,61	2557,45±795,11	1667,85±813,22	*

Değerler, Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir. **VKİ.** Vücut Kitle İndeksi, **AD.** Anlamli değil (p > 0.05, KW variance analysis), *p < 0.017, MWU test.

Grup 1 ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında gruplar arasında gebelik haftası ve doğum ağırlıkları açısından anlamlı farklılık izlendi (p < 0.017, MWU test).

Olguların kan beyaz küre ve trombosit sayıları, hemoglobin ve hemotokrit değerleri ve biyokimyasal parametreleri tablo 14’de gösterildi.

Tablo 14. Grupların laboratuvar parametre ortalamalarının karşılaştırılması.

PARAMETRE	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 20)	Grup 3 (n = 20)	p değeri
BK(× 10 ³)	10,43±2,98	12,91±4,65	13,04±5,07	AD
Hb(g/dl)	11,58±1,10	10,93±1,50	11,06±1,22	AD
Htc(%)	35,47±2,91	33,61±3,65	34,00±3,90	AD
Plt(× 10 ³)	237,75±59,01	278,70±128,43	205,80±87,48	AD
AST(U/L)	22,35±6,99	23,15±7,07	74,40±99,53	*
ALT(U/L)	13,80±6,33	18,10±16,92	65,10±99,74	*
LDH(U/L)	262,80±66,70	295,10±75,44	349,15±110,30	*
Üre()	16,85±4,35	22,81±7,27	31,36±15,98	*
Kreatinin()	0,48±0,07	0,56±0,10	0,72±0,45	*

Değerler, Ortalama±Standart Sapma ve % olarak verilmiştir. **AD.** Anlamli Değil,(p > 0.05, KW varianceanalysis), *p < 0.017, MWU test. **BK.** Beyaz Küre,

Grup 1 ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında gruplar arasında AST, ALT, LDH, Üre, Kreatinin parametreleri açısından anlamlı farklılık izlendi (p < 0.017, MWU test).

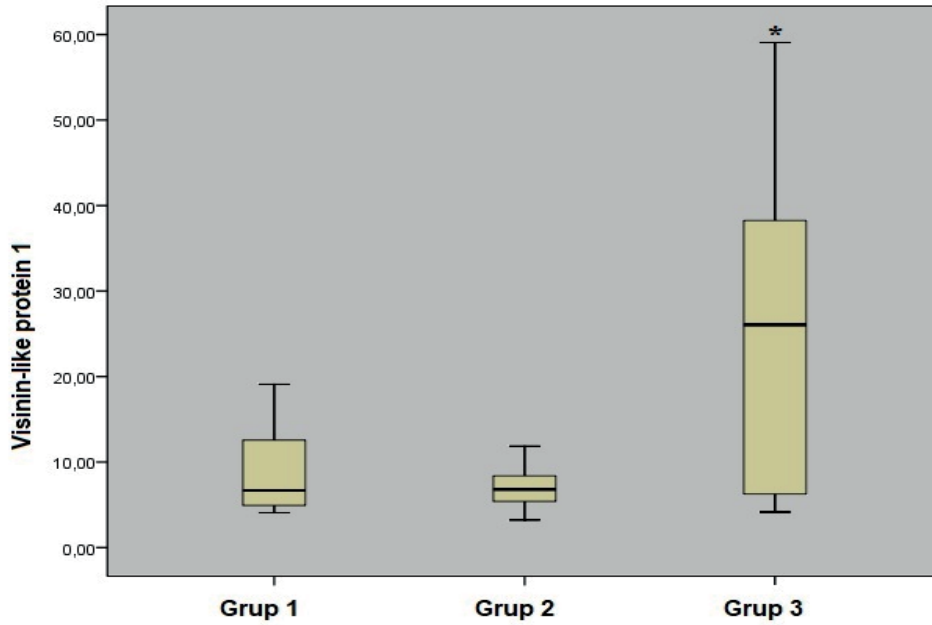
Grup 1 ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında gruplar arasında visinin like protein-1 değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,017$, MWU testi). (Tablo 15) (Şekil 12)

Tablo 15. Grupların serum visinin-like-protein 1 düzey ortalamalarının karşılaştırılması.

PARAMETRE	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 20)	Grup 3 (n = 20)	p değeri
Visinin-Like Protein 1(ng/ml)	10,23±7,98	7,91±4,97	24,75±18,27 ¹	*

Değerler, Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir. * $p < 0.05$, KW variance analysis.

¹. Değeri ortalama değerler arasında anlamlı farklılık göstermektedir, $p < 0,017$, MWU testi.



*. Medyan değerleri arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir, $p < 0,017$, MWU testi.

Şekil 12. Tüm gruplarda, ölçülen visinin-like-protein 1 düzeylerinin karşılaştırılması.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda şiddetli preeklampside visinin-like protein 1 düzeylerinin prepartum ve postpartum dönemde preeklampsi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulundu. Literatür incelendiğinde bu çalışma preeklampsi ile visinin-like protein 1 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu bulgu, kusurlu trofoblastik invazyonu ile hastalık sürecinin klinik şiddeti arasındaki nedensel ilişkiyi doğrulamaktadır?

Gebeliğin hipertansif durumları bütün gebeliklerin %5-10'unda ortaya çıkmaktadır ve annenin morbidite ve mortalite oranlarındaki etkisi fazla olup, kanama ve infeksiyon ile beraber mortal triadı oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, maternal mortalite nedenlerinin %16'sını hipertansif hastalıklar oluşturmaktadır (1). 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yürütülen bir sistematik metaanalizde; dünya çapında 2003-2009 arasındaki tüm maternal ölümlerin %73 doğrudan gebelikle ilişkili nedenlerle olurken dolaylı nedenlere bağlı ölümler tüm ölümlerin %27.5'ini oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda maternal ölümlerinin %27.1'inden obstetrik kanama, %14.0'ından hipertansif bozukluklar ve %10.7'sinden sepsis sorumlu olarak bulunmuştur. Hipertansiyon dünya çapında ikinci en yaygın doğrudan maternal ölüm nedendir. Hipertansif bozukluklar Latin Amerika ve Karayipler'de özellikle önemli bir ölüm nedendir ve bölgedeki tüm anne ölümlerinin %22.1'ine katkıda bulunur (2).

Sistematik bir incelemede, dünya genelindeki gebeliklerin yüzde 4,6'sı preeklampsi ile ve %1,4'ü eklampsi ile komplike olmuştur. Türkiye de ise sıklığı farklı kaynaklara göre değişmekle beraber; Dünya Sağlık Örgütü'nün de dahil olduğu bu sistematik derlemede preeklampsinin insidansı %15,6 iken eklampsi insidansı %1,2 olarak tespit edilmiştir (54).

Bununla birlikte, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi geçirmiş kadınların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon, inme ve iskemik kalp hastalığı riskinin arttığına dair artan kanıtlar vardır (56).

Preeklampsili kadınların bebeklerinde uteroplental iskemiyi takiben, fetal büyüme kısıtlaması, oligohidramnios, plasental abruption ve antepartum sürveyansta gösterilen güven vermeyen fetal durumu gelişebilir. Sonuç olarak, preeklampsili kadınların fetüsleri, spontan veya belirtilen erken doğum riski altındadır (25). Diğer

fetal komplikasyonlar arasında Respiratuar Distress sendromu, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi sıralanabilir (56) Preeklampsi acil tehdidin ötesinde, hem anne hem de fetus için yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek, preeklampsi ile ilişkili potansiyel olumsuz sonuçlar veya en azından artan risklerle ilişkilidir (113).

Preeklampsi, anne ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkisi nedeniyle hipertansif bozukluklar arasında öne çıktığı için tanı ve yönetim bakımından özel olarak ele alınması gereken endişe verici bir durumdur. Bununla birlikte, dünya çapında anne ve perinatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri olarak kabul preeklampsinin patogenezi yalnızca kısmen anlaşılmıştır (7).

Plasental iskemi, spiral arterlerin yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu, endotel hücre disfonksiyonu, genetik imprinting, dolaşımdaki antianjiyogenik faktörlerin artması sonucu anjiyogenik imbalans, anormal nitrik oksik ve lipid mekanizması, immün maladaptasyon(sitokinlerin, proteolitik enzimlerin artışı) ve serbest radikal türlerinin artışı ile oluşan oksidatif stres fizyopatolojiden sorumlu olan mekanizmalardır.

Spiral arterlerdeki sığ endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotel hücre disfonksiyonu preeklampsinin patogenezindeki 2 temel özelliştir, ancak preeklampsinin etiyojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Desidual lökositler ile istilacı sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim, normal trofoblast istilası ve gelişmesi için gerekmektedir. Bağışıklık uyumsuzluğu, endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından spiral arterlerin sığ istilasına ve sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikal türlerinin artan desidual salınımının aracılık ettiği endotel hücre işlev bozukluğuna neden olabilir (8,9).

Preeklampside, spiral arterlerin kusurlu ekstravillöz sitotrofoblast invazyonu meydana gelir (10). Normal plasental implantasyon sırasında sitotrofoblastlar, fetusa beslenme sağlamak için fetal-maternal arayüzde vasküler sinüsler oluşturarak maternal uterin spiral arterlerine göç eder. Normal gebelikte bu invazyon spiral arterin derinliklerine ilerleyerek myometrium seviyesine kadar ilerler (11, 12). Bu da maternal spiral arteriyollerin yüksek kapasitanslı, yüksek akışlı damarlara kapsamlı bir şekilde yeniden şekillenmesine yol açar (11). Kusurlu derin plasentasyon, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlaması, preterm doğum, preterm prematür

membran rüptürü, geç spontan abortus ve ablasyo plasenta dahil olmak üzere birçok gebelik komplikasyon yelpazesi ile ilişkilendirilmiştir (12).

Trofoblastın kusurlu farklılaşması, spiral arterlerin kusurlu trofoblast istilasından sorumlu olası bir mekanizmadır (80). İnsan plasental gelişimi sırasında, sitotrofoblast kök hücreleri farklılaşır ve uterusu istila eder (81). Trofoblast invazyonu/farklılaşması, belirli sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, hücre dışı matris moleküllerinin, metaloproteinazların ve sınıf Ib majör histokompatibilite kompleks molekülünün, histokompatibilite lökosit antijeninin (HLA-G) ekspresyonunda değişiklikler gerektirir (75).

İnsan hamileliğinde, uterusu istila eden plasental sitotrofoblastlar, epitelyal orjinlerinin karakteristiği olan adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu down-regüle eder ve vasküler endotel hücreler tarafından eksprese edilen adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu up- regüle eder. Normal gebelikte, bu yol boyunca farklılaşmaya kendini adanmış hücreler, invazyonda rol oynayan(örneğin, integrin α_1 ve matris metalloproteinaz-9) ve maternal immün yanıtı modüle etmede rol oynayan (HLA-G) moleküllerin ekspresyonunu yükseltir. Vasküler invazyon süreci sırasında, istilacı trofoblastlar yapışma molekülü ekspresyonlarını epitel hücrelerin fenotip özelliğinden (integrin α_6/β_4 , α_v/β_5 ve E-cadherin) endotel hücrelerin fenotip özelliğine (integrin α_1/β_1 , α_v/β_3 , PECAM ve VE-cadherin) değiştirir. Bu süreç “psödovaskülogenez” veya “vasküler taklit” olarak isimlendirilir. Preeklampside, analog hücreler (bundan sonra preeklampitik sitotrofoblastlar olarak anılacaktır), bu evreye özgü antijenlerin (integrin, kadherin ve Ig süper aile üyeleri dahil olmak üzere) normal seviyelerini ifade etmekte başarısız olur, bu da onların farklılaşma/istila etme yeteneklerinin bozulduğunu düşündürür (76, 82).

Vasküler değişiklikler aslında trofoblast istilasından önce gelebilir, bu da interstisyel trofoblastın erken bozulmaya neden olmada bir rol oynadığını düşündürür (muhtemelen proteolitik enzimler salgılayarak). Bu fizyolojik değişiklikler, düşük dirençli bir arteriyolar sistem ve büyüyen fetüse kan beslemesinde dramatik bir artışa izin veren maternal vazomotor kontrolün yokluğuna neden olur. Preeklampsi ve bazı intrauterin büyüme geriliği (IUGR) vakalarında, spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklikler arterlerin desidual kısmı ile sınırlıdır; plasenta yatağının spiral arterlerinin yaklaşık %30 ila %50'si endovasküler trofoblast istilasından tamamen

kaçar. Miyometriyal segmentler anatomik olarak bozulmamış ve dilate olmamış ve spiral arterlere adrenerjik sinir beslemesi bozulmamış durumdadır (8). Yetersiz spiral arterioller yeniden şekillenme, dar maternal damarlara ve rölatif plasental iskemiye yol açar (14). Genellikle, spiral arterlerdeki defektif trofoblastik invazyonun şiddeti ile hipertansif hastalığın aralığı arasında kolerasyon vardır (1).

Visinin like protein-1 (VILIP-1) Nöronal Kalsiyum Sensör proteinleri arasında yer alır. Nöronal kalsiyum (Ca^{+2}) sensör proteinleri (NCSP), 1990 yıllarının başında nöronlarda Ca^{+2} 'nin düzenleyici fonksiyonunun önemini belirten çeşitli Ca^{+2} algılayıcı proteinler tanımlanmıştır. Nöronal kalsiyum (Ca^{+2}) sensör proteinleri (NCSP), nöronal diferansiyasyon, büyüme, değişik sinaptik plastisite, öğrenme üstünde etki gösteren hücre düzeyinde birçok sinyal yolaklağını kullanılabilen ve birçok nörolojik sistemik ve onkolojik hastalığın patogeneğinde etkisi olduğu ileri sürülen son yılların önemli olan araştırma konuları arasında yer alır (16, 17).

Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesi olan visinin like protein-1 (vilip-1) hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasındaki hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. VILIP-1 191 amnioasit içeren düşük molekül ağırlıklı (yaklaşık 22 kDa) bir stoplazmik proteindir. Bu protein, nöronlarda kalsiyuma bağımlı sinyal iletimi üzerinden etki gösterir. Vilip-1'in insanda ve ratlarda birçok periferik dokuda da sentezlendiği bulunmuştur. Vilip-1'in sadece dsantral sinir sisteminde değil diğer periferik dokularda da bir takım rollere sahip olduğu bilinmektedir. Vilip-1, adenilat siklaz ve guanilat siklaz ile etkileşerek hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenler. Siklik nükleotidlerden cAMP ise hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre göçünde etkilidir. Bu proteinlerin hipertansiyon, diyabetik nefropati, Amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı, inme ve şizofreniye kadar değişebilen bir dizi hastalığın patofizyolojik fonksiyonunda rolü olduğu belirtilmiştir. (16-19). Bu patofizyolojik rollerden bazılarının moleküler ve hücresel mekanizmalarına yeni yeni açıklık getirilmeye başlanmıştır.

Son zamanlarda fizyolojik ve biyokimyasal analizler NCSP'lerinin yeni özelliklerini ve fonksiyonlarını göstermiştir. NCSP ailesinin üyesi olan VSNL'ler aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar yoluyla VSNL'lerin fizyolojik ve patolojik şartlar altında hücre ölümü, migrasyon, diferansiyasyon üzerinde etkili olduğu saptanmış ve ayrıca trofoblastik aktivite

süreçlerine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir. Özellikle vurgulamak gerekir ki NCS proteinlerinin, daha öncelerinde öyle zannedilse de sinir sistemine has bir gen ailesi olmadığı tespit edilmiştir. Diğer organların çoğunda ekspresyonu gözlenmiştir. Periferik dokularda VILIP-1 dizileri çeşitli dokularda ortaya çıkmıştır. Prostat, böbrek, akciğer, pankreas, karaciğer, overler, testis, plasenta, kalp, adrenal bez, mide ve kolon gibi dokularda da mevcut olaral gösterilmiştir(20-23). VILIP-3'ün de; böbrek, dalak, testislerde ve hematopoetik sistem ile bağırsak hücrelerinde varlığı tespit edilmiştir. (229, 230). Ek olarak, VSNL'ler, hepatosellüler karsinom, adenokarsinom, oligodendroglioma, akciğer skuamöz hücreli karsinom ve baş-boyun tümörleri gibi kanser dokularında da tespit edilmiştir. Bu sebeple, VSNL'lerden VILIP-1'in kanser ve hücrel invazyonun patofizyolojisinde yer alması akla yatkındır. Örneğin gerçekten de, insan kanserlerinden özefagus skuamöz hücreli karsinom (SCC)'unun, derinin SCC'lerinin ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarının VILIP-1 ekspresyonunu sergilemediği gözlenmiştir (231, 232). VILIP-1 ailesi skuamöz hücreli karsinomun tümöral hücre düzenlenmesinde rol alır ancak VILIP-1'in hücre inazivliğini azaltma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Yapılan bir çalışmada VILIP-1'in yüksek ölçüde istilacı SCC hücrelerinin hücre yapışmasını ve göçünü/ istilacılığını azalttığı gösterilmiştir. VILIP-1'in aşırı ekspresyonu ayrıca migrasyon yeteneğinin azalmasına yol açmıştır. VILIP-1 ekspresyonunun azalması veya olmaması bir tümör baskılayıcı işlevi düşündüren, yapışma kabiliyetindeki değişiklikler ve artan hücre hareketliliği ile karakterize edilen daha gelişmiş habis bir fenotipe yol açar. VILIP-1 ekspresyonu yüksek dereceli, agresif daha çok diferansiye SCC'lerde belirgin şekilde azalmış veya tespit edilememiştir. Aksine daha az diferansiye ve daha az agresif olan SCC'lerde ise yüksek seviyede ekspresyonu olduğu gözlenmiştir (22, 231). Bunların tersine, VILIP-1'in, oldukça invaziv nöroblastomda az invaziv tipine kıyasla aşırı ekspresyonu gözlenmiştir. Visinin benzeri protein-1 nöroblastomun proliferasyon ve invaziv özelliğini artırır. VILIP-1'in klinik evreyle (metastatik durum) ilişkili olduğu tespit edilmiştir (24).

Bu bilgiler ışığında hipertansif ve nöronal özellikleri başta olmak üzere multisistemik bir hastalık olan ve patofizyolojisinde hücrel göç ve trofoblastik invazyon anomalisinin etkili olduğunu bildiğimiz halde tam anlamı ile henüz aydınlatılamamış bir hastalık olan preeklampside serum VILIP-1 düzeyini araştırdık.

Yaptığımız çalışmada Visinin like protein-1 serum konsantrasyonlarının, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve preeklampsi veya sağlıklı gebe kadınlarla karşılaştırıldığında şiddetli preeklampside anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Ancak kontrol ve preeklampsi grupları arasında serum visinin like protein-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamsız olarak belirledik.



5. KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, Chapter 40: Hypertensive Disorders William's Obstetrics. 25th Edition ed, 2020: 710-745.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):323-333.
3. Polsani S, Phipps E, Jim B, Emerging New Biomarkers of Preeclampsia *Advances in Chronic Kidney Disease* 2013;20(3): 271-279.
4. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, Bell EA, Brown HL, Hage ML, et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1228-1234.
5. Hao J, Hassen D, Hao Q, Graham J, Paglia MJ, Brown J, et al. Maternal and infant health care costs related to preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6):1227.
6. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S, Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:134-147.
7. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia, Geneva: World Health Organization, 2011: 4-5
8. Dekker GA, Sibai BM, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1359-1375.
9. Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitric oxide play a role in the aetiology of preeclampsia? *Placenta* 2001; 22: 51-55.
10. Masoura S, Kalogiannidis I. Hypertension in Pregnancy: Clinical Manifestations and Treatment, *Curr Hypertens Rev*. 2012; 8(6): 121-126.

11. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG, The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967; 93:569–579.
12. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R, The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:193–201.
13. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99: 2152–2164.
14. Brosens I, Renaer M, On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1972;79:794–799.
15. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
16. Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C. Hanada H. Takiuchi S. et al. Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population. *J Hypertens.* 2005;23:955-960.
17. Kamiyama M, Kobayashi M, Araki S, Lida A, Tsunoda T, Kawai K, et al. Polymorphisms in the 3' UTR in the neurocalcin delta gene affect mRNA stability, and confer susceptibility to diabetic nephropathy. *Hum Genet.* 2007;122:397-407.
18. Laterza OF, Modur VR, Crimmins DL, Olander JV, Ladnt Y. Lee JM, Ladenson JH. Identification of novel brain biomarkers. *Clin Chem.* 2006; 52: 1713-1721.
19. Lederer CW, Torrisi A, Pantelidou M. Santama N, Cavallaro S. Pathways and genes differentially expressed in the motor cortex of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Genomics.* 2007;8: 26-30.

20. Kajimoto Y, Shirai Y, Mukai H, Kuno T, Tanaka C Molecular cloning of two additional members of the neural visinin-like Ca(2+)-binding proicin gene family. *J Neurochem.* 1993; 61:1091-1096.
21. Gierke P, Zhao C, Linke B, Brackmann M, Heinemann U, Brauneis KH. Expression analysis of members of the neuronal calcium sensor protein family: combining bioinformatics and Western blot analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323: 38-43.
22. Mahloogi H, Gonzalez-Guerrico AM, De Cicco RL, Bassi DE, Goodrow T, et al. Graduated decrease of VILIP-1 Expression during mouse skin tumor progression and its role in regulating tumor cell invasive behavior. *Cancer Res.* 2003;63:4997-5004
23. Ohya S, Horowitz B, Differential transcriptional expression of Ca²⁺ BP superfamilies in murine gastrointestinal smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:1290-1297.
24. Xie Y, Chan H, Fan J, Chen Y, Young J, Li W, Miao X, et al. Involvement of visinin-like protein-1 (VSNL-1) in regulating proliferative and invasive properties of neuroblastoma. *Carcinogenesis*, 2007;28:2122-2130.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): 237-260.
26. Bethesda M. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, *American Journal of Obstet Gynecol.* 2000;183(1): 1-22.
27. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet & Gynecol.* 2003;102(1-9):181-192.
28. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, (eds). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2007

29. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24-28.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on PracticeBulletins-Obstetrics. ACOG PracticeBulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1): 26-30.
31. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician* 2016;93:121-127.
32. Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005-2014. (2017). [//www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb222-Preeclampsia-Eclampsia-Delivery-Trends.jsp](http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb222-Preeclampsia-Eclampsia-Delivery-Trends.jsp), (Eriřim Tarihi; 23 Nisan 2022).
33. şen Selim H, Gngr H, řengl M. Gebelik ve Hipertansiyon. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi* 2021; 9(1): 41-48
34. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The Seventh Report of the Joint National Committee on Complete Report. *JAMA* 2003; 289(19): 121-125.
35. Morton A, Burke M, Jarvis E, Kumar S. Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2020; 20: 92-96.
36. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F, Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstetrics & Gynecol*. 2022; 226: 786-803.
37. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-644.

38. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP, Pregnancy Hypertension. *Int J Women's Cardio Health* 2014; 4(2):97-104.
39. Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(2):117–124.
40. Thomson AM, Hytten FE, Billewicz WZ. The epidemiology of oedema during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;74(1):1–10
41. Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:821–833.
42. Moller B, Lindmark G: Eclampsia in Sweeden. 1976- 1980. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986; 65: 307-310.
43. Richards AM, Moodley J, Graham DI. Active management of the unconscious eclamptic patient. *Br. J. Obstet Gynecol* 1986; 93:554-560.
44. Sibai BM, Abdella TN, Taylor HA. Eclampsia in the first half of pregnancy: Report of three cases and review of the literature. *J Reprod Med* 1982; 27:11-15.
45. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC. The late postpartum eclampsia controversy. *Obstet Gynecol* 1980; 55:74-78.
46. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-990.
47. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131.

48. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(6):544-549.
49. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 533 – 538.
50. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaihong P, Jaovisidha A, et al, The etiology of preeclampsia, *Am J Obstetric Gynecol* 2022; 226(2): 844-866.
51. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120(5): 607-612.
52. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016; 387: 999-1011.
53. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013; 347: 6564-6568.
54. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):1-7.
55. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357(9251):209–215.
56. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130-137.
57. Şencan İ, Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Özcan A. 2014 yılı Türkiye ulusal anne ölümlerinin demografik verilere göre değerlendirilmesi. *J Gynecol Obstet Neonatal* 2016; 13: 45-47.
58. Keskinç B. Engin-Üstün Y. Sanisoğlu S. Uygur DŞ, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the

puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017; 18: 20-25.

59. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565-560.
60. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: 1753-1760.
61. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1011-1019.
62. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140:171-177.
63. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:131-136.
64. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1013-1039.
65. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med* 2007; 28(2): 192-209.
66. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. Screening for preeclampsia: US preventive services task force Recommendation statement. *JAMA* 2017; 317(16): 1661–1667.
67. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension *Epidemiol Rev*, 1997; 19: 218-232

68. Şahin HG, Şahin HA, Zeteroğlu Ş, Sürücü R, Güvercinci M. Urinary Calcium Excretion In Preeclampsia And Eclampsia. *T Klin J Gynecol Obst* 2002; 12: 224-227.
69. Myatt L, Role of Placenta in Preeclampsia. *Endocrine*. 2002;19(1) :103–111.
70. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91:950-955.
71. James MR, Janet W, Rich-Edwards TF. McElrath LG, Leslie M. Global Pregnancy Collaboration Subtypes of Preeclampsia. *Hypertension*. 2021; 77: 1430–1441.
72. Guy JW, Judith E. Cartwright Trophoblast-mediated spiral artery remodeling: a role for apoptosis. *J Anatomy* 2009; 215: 21–26.
73. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Ann*. 1972; 1: 177-191.
74. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4): 115-122.
75. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA, Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46(5): 1077-1085
76. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152.
77. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:1-11.

78. Lyall F, Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy, *Placenta* 2005; 26: 31-36.
79. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL, Remodelling at the maternal–fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*. 2010;140(6): 803-813.
80. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970-977.
81. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809.
82. Levine RJ, Karumanchi SA, Circulating Angiogenic Factors in Preeclampsia *Clinical Obstetrics And Gynecology* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 48(2): 372-386.
83. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endoc Diabet* 1995; 103: 292-298.
84. Makris A, Thornton C, Thompson J. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71: 977-980.
85. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:422-426.
86. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol* 1997; 14: 263-268.
87. Palmer SK, Moore LG, Young D. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1161-1169.

88. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 581-583.
89. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 876-880.
90. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:1049-1056.
91. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:164.
92. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19:67-70.
93. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356:1260-1267.
94. Jeon HR, Jeong DH, Lee JY, Woo EY, Shin GT, Kim SY. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(7): 2318-2323
95. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1445-1450.
96. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008; 59:61-66.
97. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;211(4): 383-385.

- 98.** Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76: 30-39.
- 99.** Kho EM, McCowan LM, North RA. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009;82:66-73.
- 100.** Loisel DA, Billstrand C, Murray K, Patterson K, Chaiworapongsa T, Romero R, et al, The maternal HLA-G 1597 Δ C null mutation is associated with increased risk of preeclampsia and reduced HLA-G expression during pregnancy in African-American women, *Molecular Human Reproduction*, 2013;19(3): 144–152.
- 101.** Southcombe JH, Redman CWG, Sargent IL, Granne I, Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia *Clinical and Experimental Immunology*, 2015;181(3): 480–490.
- 102.** Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R. Systemic increase in the ratio between Foxp3⁺ and IL-17-producing CD4⁺ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009; 183:7023-7028.
- 103.** Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006;11(5): 309-316.
- 104.** Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 69-74.
- 105.** Goulopoulou S, Davidge ST, Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia, 2015;21(2): 88-97.
- 106.** Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 2000;107(4): 514-518.
- 107.** Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol*. 2014; 5: 298-302.

108. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*, 2006. 70: 706-714.
109. Dekker GA, Sibai BM The immunology of preeclampsia, *Seminars in Perinatology*. 1999;23(1): 24-33.
110. Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome. A Review. *Placenta* 2004; 18: 72-78.
111. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(1): 67-75.
112. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22. Edition. New York, McGraw-Hill 2005; 34: 761-808.
113. Boeldt DS, Bird IM, Vascular Adaptation in Pregnancy and Endothelial Dysfunction in Preeclampsia, *J Endocrinol*. 2017; 232(1): 27–44.
114. Lim JH, Kim SY, Kim DJ, Park SY, Han HW, Han JY, et al. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and cytochrome P450c17 α in preeclampsia. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:605-610.
115. Burma AJ, Turner RJ, Driessen JHM, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in preeclampsia: a meta-analysis *Human Reproduction Update* 2013; 19: 289–303.
116. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316:1343.
117. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study, *Am J Med Genet A*, 2004; 130: 365-71.

118. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:891.
119. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:239-78.
120. Kim SY, Ryu HM. Genetics of Pre-eclampsia. *J Gen Med* 2011; 8(1):17-27
121. Suzuki Y, Yamamoto T, Mabuchi Y, Tada T, Suzumori K, Soji T, et al. Ultrastructural changes in omental resistance artery in women with preeclampsia, *Am J Obstetrics Gynecol*, 2003; 189 (1): 216-221.
122. Gerda G. Zeeman Neurologic Complications of Pre-eclampsia, *Seminars in Perinatology*. 2009; 33(3): 166-172
123. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204
124. Myers JE, Hart S, Armstrong S, Mires GJ, Beynon R, Gaskell SJ, Baker PN, Evidence for multiple circulating factors in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2007; 196:266-270.
125. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Kai FY, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1034-1041.
126. Chase VL, McBride CA, Badger G, Morris EA, Bernstein IM, Association of pre-pregnancy and longitudinal change in angiotensin-II with preterm preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 2017; 12: 530-534
127. Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP, Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies: III. Differential sensitivity to angiotension II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1968;100(2); 218-221.

128. Jaramillo PL, Arenas WD, García RG, Rincon MY ve López M, The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Therapeutic Adv Cardiovas Disease* 2008; 2(4): 261–275.
129. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK and Abramson SB, The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171(4): 944-948.
130. Lowe DT, Nitric Oxide Dysfunction in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Biol Chem*, 2000: 4(4): 441– 458.
131. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Jaffe IZ, Karumanch KA, Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia, *J Clin Invest*. 2016;126(7):2561-2574.
132. Sahay AS, Sundrani DP, Joshi SR, Regional Changes of Placental Vascularization in Preeclampsia: A Review. *Int Union Biochem Mol Biol*, 2015: 67(8): 619–625.
133. Raguema N, Moustadraf S, Bertagnolli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia. *Front Physiol*. 2020; 11: 98-103.
134. Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy. *Hypertension*. 2016;67(6):1072-1079.
135. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Karumanchi SA, Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683
136. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro ACDM, Campos CG, Silva PB, Monteiro MLGR, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract*. 2018: 214(1); 7-14

137. Haggerty CL, Seifert ME, Tang G, Olsen J, Bass DC, Karumanchi SA, Ness RB. Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2(2): 158-163.
138. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Physiol.* 2008; 294(2): 541-550.
139. Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Harger G, Conrad K. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1 α and-2 α proteins in pre-eclamptic placentae. *Placenta.* 2003; 24(2-3):199-208.
140. Yang J, Pearl M, DeLorenze GN, Romero R, Dong Z, Pawlowski LJ, et al. Racial-ethnic differences in midtrimester maternal serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors, *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 135-139.
141. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374:13-19.
142. Matin M, Mörgelin M, Stetefeld J. Affinity-Enhanced Multimeric VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and PlGF (Placental Growth Factor) Variants for Specific Adsorption of sFlt-1 to Restore Angiogenic Balance in Preeclampsia. *Hypertension* 2020; 76:1176.
143. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia, *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 903–913.
144. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28: 312-320.
145. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6): 514-519.

146. Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA, The Magnitude of Hemoconcentration with Eclampsia. Hypertension in Pregnancy, 2009; 28(2): 127-137.
147. Heilmann L, Siekmann U, Schmid-Schönbein H, Ludwig H. Hemoconcentration and pre-eclampsia. Arch Gynecol 1981; 231:7-11.
148. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer S, Seifert SM, Vaidya D, et al. Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia. J Am Coll Cardiol 2018; 72(1): 1-11
149. Millman AL, Payne B, Qu Z. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can 2011; 33: 705-710.
150. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema, Am J Obstet Gynecol 1985; 152(3): 330-334.
151. Gammill HS, Chettier R, Brewer A. Cardiomyopathy and Preeclampsia. Circulation 2018; 138: 2359-2365.
152. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010;15: 1385-1392.
153. Miller EC, Vollbracht S, Neurology of Preeclampsia and Related Disorders: an Update in Neuro-obstetrics. Curr Pain Headache Repor, 2021; 25: 40-46.
154. Zwart JJ, Richters A, Öry F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Eclampsia in the Netherlands. Obstet Gynecol. 2008; 112(4): 820-827.
155. Çelik HT, Yiğit Ş, Turgal M, Deren Ö. Yüksek riskli gebeliklerden doğan bebekler. İçinde: Yurdakök M, Deren Ö, Yiğit Ş, Özyüncü Ö, Korkmaz A (ed). Prenatal Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 33-48.

156. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130-137.
157. Odigboegwu O, Pan LJ, Chatterjee P, Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018; 5: 50-55.
158. He Y, Yang H, Perspective Clinical diagnosis and treatment of “atypical” HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Clin Med.* 2022; 2(3):105-108
159. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol* 2013;166(2):117–123.
160. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(2): 159-167.
161. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9:8-12.
162. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 1000-1006.
163. Martin JN, Owens MY, Keiser SD. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 2010; 31(1): 79– 90.
164. Sibai BM. Eclampsia VI. Maternal- perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1049-1055.
165. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:831-838.

166. Chuan FS, Charles BG, Boyle RK, Rasiah RL. Preeklampside magnezyumun popülasyon farmakokinetiği. *J Obstet Gynecol* 2001; 185: 593-600.
167. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eklampsi: nörolojik bir bakış açısı. *J Neurol Sci* 2008; 271:158.
168. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994; 309(6966): 1395-1400.
169. Schaap TP, van den Akker T, Zwart JJ. A national surveillance approach to monitor incidence of eclampsia: The Netherlands Obstetric Surveillance System. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98:342-346.
170. Vousden N, Lawley E, Seed PT. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med* 2019; 16:e1002775.
171. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, Lipshitz J: Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 609-614.
172. Lopez-Llera MM. Complicated eclampsia. Fifteen years experience in a referral medical center. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 28-32.
173. Sibai BM, Fairlie FM: Eclampsia. In Gleisher N (ed) *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. New-York Appleton and Lange 1992; 880-887.
174. Floeter AE, Patel A, Tran M, Chamberlain MC, Hendrie PC, Gopal AK, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with doseadjusted epoch (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 225-230.
175. Teksam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu: Patofizyoloji ve İleri MRG teknikleri ile korelasyon. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001; 7: 464-472.

176. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Ann Update in Intensive Care and Emergency Med* 2011; 1: 631- 653.
177. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(10): 2179-2190.
178. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(7): 1371-1379.
179. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014.
180. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-799.
181. Barton JR, Istwan NB, Rhea D. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. *Dis Manag* 2006; 9: 236-240.
182. Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community-based home-care program for the management of pre-eclampsia: an alternative. *CMAJ* 1993; 149:829-834.
183. Qu G, Wang L, Tang X. Association Between Duration of Breastfeeding and Maternal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med* 2018; 13:318-322.
184. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:979-981.

- 185.** Tajik P, van der Tuuk K, Koopmans CM. Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. *BJOG* 2012; 119:1123-1127.
- 186.** Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG* 2016; 123:1501-1506.
- 187.** Zwertbroek EF, Franssen MT, Broekhuijsen K, Langenveld J, Bremer H, Ganzevoort W, et al. Neonatal developmental and behavioral outcomes of immediate delivery versus expectant monitoring in mild hypertensive disorders of pregnancy: 2-year outcomes of the HYPITAT-II trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(2):151-154.
- 188.** Sevene E, Sharma S, Munguambe K. Community-level interventions for pre-eclampsia (CLIP) in Mozambique: A cluster randomised controlled trial. *Pregnancy Hypertens* 2020; 21:96-100.
- 189.** Bellad MB, Goudar SS, Mallapur AA. Community level interventions for pre-eclampsia (CLIP) in India: A cluster randomised controlled trial. *Pregnancy Hypertens* 2020; 21:166-171.
- 190.** Barrilleaux PS, Martin JN, Klauser CK. Postpartum intravenous dexamethasone for severely preeclamptic patients without hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:843-849.
- 191.** Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.
- 192.** Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:921

- 193.** Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1210-1215.
- 194.** Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335:257.
- 195.** Sibai BM, Barton JR, Akl S. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:879-882.
- 196.** Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control* 2016;9:79-94.
- 197.** ElFarra J, Bean C, Martin JN. Management of hypertensive crisis for the obstetrician/ gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43(4):623–637.
- 198.** Magee LA, Abalos E, Dadelszen von P. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(3):394–401.
- 199.** Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens* 2012;30(6): 1092-1100.
- 200.** Stocks G, Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management, *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:183–189.
- 201.** Oney T, Weitzel H. New aspects of anticonvulsive therapy in severe preeclampsia and eclampsia. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1989;49(10):906-914.
- 202.** Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520.
- 203.** Madazlı R, Şen C, Ocak V. Eklampsi'de klinik yönetim. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 45-49.

204. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981; 57:199-203.
205. Martin JN, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1011-1017.
206. Berks D, Steegers EA, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1307.
207. Verghese L, Alam S, Beski S. Antenatal screening for preeclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 128–131.
208. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for Preeclampsia. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 618–627.
209. Espinoza J. Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: the role of uteroplacental ischemia. *Exp Opinion Med Diagnos.* 2012;6(2):121-130.
210. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *ACOG.* 2020; 223(1); 12-23.
211. Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? *BJOG* 2015;122: 282-283.
212. Kane SC, Da Siva Costa F, Brennecke SP. New directions in the prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2014; 54: 101–107.
213. Wright A, Wright D, Ispas CA. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 698–706.

214. Sciscione AC, Hayes EJ, Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. ACOG, 2009 121-126.
215. Papageorgiou AT, Yu CKH, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2004; 18(3): 383–396.
216. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003; 24(5): 510-516
217. ISUOG Practice Guidelines. Use of Doppler ultrasonography in obstetrics *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
218. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1504–1508.
219. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA. Uterine Artery Pulsatility Index Assessment at 11–13 +6 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299–304.
220. Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Chapter 11 - Tests to Predict Preeclampsia, *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press Elsevier, 2015: 221-251.
221. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5): 491–499.
222. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 260–266.

223. Lim S, Li W, Kemper J. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021; 137:72-75.
224. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension* 2018; 71:306-310.
225. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2022; 27:42-46.
226. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62-66.
227. Leeftang MM, Cnossen JS, van der Post JA, Mol BWJ, Frankx A, Khan SK, et al. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 12–19.
228. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1998;91: 669–672.
229. Spilker C. Richter K, Smalla KH. Manahan-Vaughan D. Gundelfinger ED, Braunewell KH. The neuronal EF-hand calcium-binding protein VILIP-3 is expressed in cerebellar Purkinje cells and shows a calcium-dependent membrane association. *Neurosci.* 2000; 96: 121-129.
230. Krant N, Frampton J, Graf T, Rem-l, a putative direct target gene of the Myb-Ets fusion oncoprotein in haematopoietic progenitors, is a member of the recoverin family, *Oncogene* 1995; 10:1027-1036.
231. Gonzalez Guerrico AM, Jalter ZM, Page RF, Braunewell KH, Chernoff J, Klein-Szanto AJP, Visinin-like protein-1 is a potent inhibitor al cell adhesion and migration in squamous carcinoma cells. *Oncogene.* 2005;24:2307-2316.

232. Fu J, Fong K, Bellacosa A, Ross E, Apostolou S, Bassi DE, et al, VILIP-1 downregulation in non-small cell lung carcinomas: mechanisms and prediction of survival. Plos One 2008;3:1698

